

Evidence-based richtlijn voor diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose

28 oktober 2018 - geautoriseerd

Initiatief

Nederlandse Internisten Vereniging

In samenwerking met

- Hemochromatose Vereniging Nederland
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland

Met ondersteuning van

PROVA

Financiering

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Colofon

EVIDENCE-BASED RICHTLIJN VOOR DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HEREDITAIRE HEMOCHROMATOSE

© [2018 NIV]
Mercatorlaan 1200
Postbus 20066
3502 LB Utrecht
030 2823 229
Email: info@internisten.nl
www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de interne geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de Nederlandse Internisten Vereniging. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling werkgroep

- Dhr. dr. Alexander Rennings, internist, vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog, Radboudumc, Maartenskliniek, Nijmegen, voorzitter
- Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- Dhr. dr. Cees van Deursen, internist, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen, Maastricht UMC+, Maastricht
- Mw. dr. Esther Jacobs, internist-hematoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond
- Mw. prof. dr. Dorine Swinkels, arts klinische chemie, Radboudumc, Nijmegen
- Mw. drs. Khalida Soufidi, MDL-arts, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
- Dhr. dr. Menno van der Waart, biochemicus, hemochromatose patiënt, bestuurslid van de Hemochromatose Vereniging Nederland, Oss
- Dhr. drs. Henk Jacobs, arts, hemochromatose patiënt, voorzitter van de Hemochromatose Vereniging Nederland, Hapert
- Dhr. dr. Jacques Giltay, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- Dhr. drs. Sebastiaan van Koeverden, radioloog, Radboudumc, Nijmegen

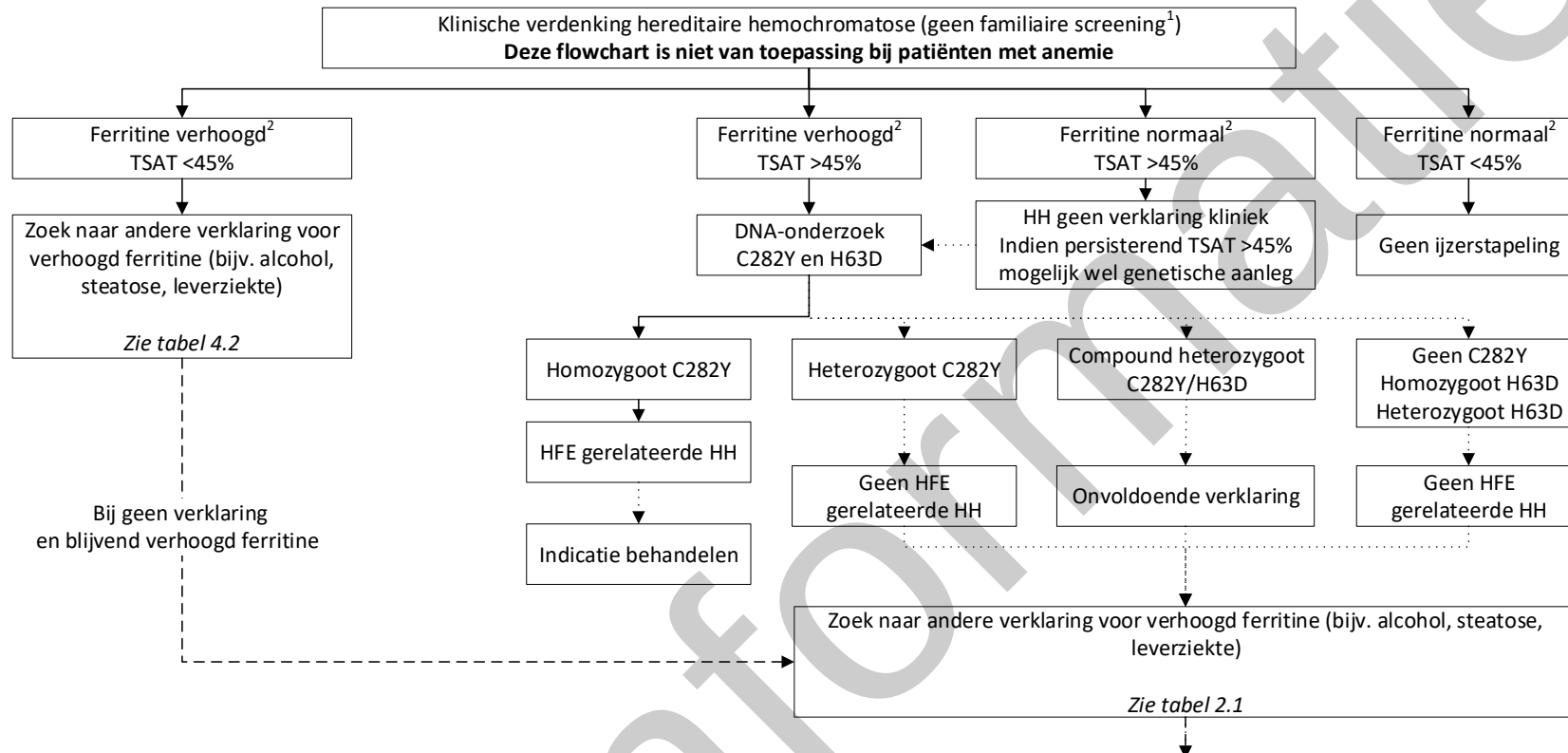
Samenvatting

Deze richtlijn heeft betrekking op volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, dan wel verdenking hierop of een verhoogde kans daarop.

De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezighouden met medisch specialistische zorg voor patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose. Hieronder worden in ieder geval verstaan: internisten, maag-darm-leverartsen, hematologen, radiologen, klinisch chemici en klinisch genetici.

Diagnostiek

- Individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan mogelijk groter is.
- In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Europese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde klachten, diagnostiek naar HH middels bepaling van ijzerparameters kan worden overwogen.
- Bij verdenking op een anderszins onverklaarde chronische leverziekte wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose geadviseerd.
- Voor het optimaal beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd zowel de ijzerverzadingsfractie – of wel de TSAT – als ook het serumferritine te bepalen.
- Om de TSAT te berekenen moet zowel de serumijzer- en transferrinespiegel worden bepaald.
- Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam.
- Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegewogen worden.
- Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van HFE-gerelateerde HH wordt een transferrinesaturatie van > 45 % aangehouden.
- Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen laboratorium.
- Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde bepaling nuchter worden gedaan.
- Onderzoek van HFE-mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van kaukasische afkomst) met verhoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten.
- Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) compound heterozygotie (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D: zie flowchart.
(*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D)
- Zie [flowchart diagnostiek](#)
- Wanneer een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek naar deze mutaties geadviseerd.
- Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH.
- Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.
- Een schatting van de hoeveelheid ijzer in de lever door middel van MRI kan overwogen worden bij patiënten met biochemische criteria voor een teveel aan ijzer, die bij DNA onderzoek geen HH hebben én geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose, leverziekte).
- Ter bepaling van het ijzergehalte zijn een tweetal methoden beschikbaar waarbij de website van Rennes (https://imaged.med.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php) beide methoden gratis aanbiedt en waarbij de relaxometriemethode als voorkeursmethode door de website wordt geadviseerd.
- De richtlijnwerkgroep erkent de voordelen van de T2-relaxometrie, maar onthoudt zich een specifieke voorkeur voor een bepaalde MRI-techniek, aangezien hier geen literatuuronderzoek naar verricht is.



Onderbroken lijn: er zijn zwaarwegende argumenten nodig om het pad te volgen; indien echter geen verklaring is gevonden voor het verhoogde ferritine is de diagnostiek niet afgerond.

¹Bij familiescreening direct DNA-onderzoek

²Verhoogd ferritine: boven de normaalwaarden die worden opgegeven door het laboratorium

³Leefstijladviezen (afvallen, alcohol staken), nuchter bepaling, eventuele onderliggend ontstekingsproces behandelen

⁴Expertisecentrum:

- Indien geen verklaring bij standaard analyse voor persistent verhoogde biochemische ijzerparameters of bewezen teveel aan ijzer in de organen
- Aanvullende DNA-analyse (o.a. type 1 zeldzame mutaties, 2, 3, 4A (bij lage TSAT), 4b HH, BMP6). Benadering mogelijk single genes, genpanel, exoom sequencing)

⁵Indicaties voor MRI en/of leverbiops:

- Persistent verdienking op teveel aan ijzer zonder goede verklaring bij initiële diagnostiek
- Onderscheid tussen primair en secundair teveel aan ijzer (MRI: lever vs milt, biops: hepatocyt vs Kupffer cel)

Behandeling

- Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose én een serumferritineconcentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.
- Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behandeling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.
- Naast ontijzering middels flebotomieën is erythrocytaferese een technisch goed alternatief. Op individuele basis zal een arts met een patiënt kunnen kiezen voor de meest optimale ontijzeringstherapie.
- Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de kans op een lage therapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf een bijdrage te willen leveren aan het verminderen van ijzerstapeling is het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden.
- Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van alcohol en in zijn algemeenheid terughoudend te zijn met het nuttigen van alcoholhoudende dranken.
- De werkgroep onthoudt zich van een aanbeveling over het gebruik van protonpompremmeren in het algemeen. De reden hiervoor is het gebrek aan evidence voor de effecten van protonpompremmeren bij patiënten met HH op de lange termijn. In individuele gevallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmeren om de ijzeropname te verminderen.
- In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden hiervoor (zie hoofdstuk 5) is voldaan.

Familieonderzoek

- Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie.
- Dit advies geldt voor alle broers en zussen van een index patiënt.
- Voor kinderen van C282Y homozygote patiënten geldt hetzelfde advies, maar is genetisch onderzoek niet zinvol wanneer de partner van deze patiënt niet van kaukasische komaf is. Bij niet-kaukasiërs wordt de C282Y mutatie namelijk zelden of nooit aangetoond.
- Ook voor ouders van C282Y homozygote patiënten kan genetisch onderzoek aangewezen zijn. Hoge leeftijd kan echter een reden zijn om hiervan af te zien.
- Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar. Bij afwijkende waarden wordt behandeld conform adviezen in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.
- Met patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen erfelijkheidsaspecten en familieonderzoek te worden besproken (zie voor andere mogelijkheden bovenstaande overwegingen). Zo nodig kan verwezen worden naar een afdeling klinische genetica. Familieleden zouden door de patiënt zelf geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor HH, in eerste instantie door middel van DNA onderzoek.
- Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar teveel aan ijzer te worden gedaan door middel van bloedonderzoek.
- Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.

Orgaanschade

- Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaanschade te onderzoeken middels klinische en niet-invasieve testen. Met name bij een ferritine $>1000 \mu\text{g/l}$ wordt extra aandacht geadviseerd voor het uitsluiten van leverfibrose en -cirrose.
- Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepatocellulair carcinoom geadviseerd middels echografie van de lever, conform de richtlijnen van de AASLD en de EASL. Er is geen plaats meer voor standaard alfafoetoproteïne bepaling.
- Wanneer er verdenking is op orgaanschade van de lever, zoals een cirrose dan wel een andere primaire leverziekte, is verwijzing naar de MDL-arts geïndiceerd.

- Er is onvoldoende conclusief bewijs dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot artropathie.
- Desondanks wordt alertheid op hereditaire hemochromatose als mogelijke oorzaak geadviseerd met name bij artropathie op jonge leeftijd en artropathie van de MCP (2e tot 5e straal) gewrichten.
- Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochromatose en een aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de clinicus geadviseerd om alert te zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten.
- Er zijn geen specifieke adviezen t.a.v. follow-up en behandeling van orgaanschade die is opgetreden als gevolg van hereditaire hemochromatose. Verwezen wordt naar de desbetreffende richtlijnen.

Inhoud

189	Samenstelling werkgroep.....	3
190	Samenvatting	4
191	Hoofdstuk 1. Algemene inleiding.....	9
192	Hoofdstuk 2. Afbakening en definities (achtergrondinformatie).....	13
193	Hoofdstuk 3. Pathogenese en epidemiologie (achtergrondinformatie).....	15
194	Hoofdstuk 4. Diagnostiek.....	17
195	4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose.....	17
196	4.2. IJzerparameters	21
197	4.3. Genetisch onderzoek.....	26
198	4.4. Compound heterozygotie en teveel aan ijzer.....	28
199	4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie	31
200	4.6. IJzer in de lever: MRI.....	32
201	4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek.....	34
202	Hoofdstuk 5. Behandeling	40
203	5.1. Inleiding.....	40
204	5.2. Starten met aderlaten.....	41
205	5.3. Streefwaarde ferritine.....	44
206	5.4. Indicatie erythrocytaferese	47
207	5.5. Leefstijladviezen.....	49
208	5.6. Bloeddonatie.....	52
209	Hoofdstuk 6. Familieonderzoek.....	54
210	6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden	54
211	6.2. Logistiek familieonderzoek.....	58
212	Hoofdstuk 7. Orgaanschade.....	60
213	7.1. Achtergrond.....	60
214	7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade	60
215	Bijlagen.	66
216	Bijlage 1. Belangenverklaringen.....	66
217	Bijlage 2. Literatuursearch, update 2017	67
218	Bijlage 3. Literatuurselectie, update 2017	71
219	Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken update 2017.....	72
220	Bijlage 5. Samenvatting kwaliteit van bewijs per uitgangsvraag, update 2017.....	112
221	Bijlage 6. Evidence tabellen richtlijn 2007	113
222	Bijlage 7. Kennislacunes	120
223	Bijlage 8. Voorstel voor indicatoren.....	121
224	Bijlage 9. Implementatieplan	122
225	Bijlage 10. Referenties.....	128
226		
227		

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

De bestaande richtlijn over diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose is door nieuwe inzichten, mogelijkheden en evidence verouderd.(1)

Doelstelling van deze richtlijn

Het doel van deze richtlijn is de kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid van patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose te waarborgen en waar mogelijk te verbeteren. In deze richtlijn worden aanbevelingen geformuleerd die professionals in de zorg hiertoe de handvaten geven.

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, dan wel verdenking hierop of een verhoogde kans daarop.

In de richtlijn komen de volgende nieuwe uitgangsvragen aan de orde:

1. Welk diagnostisch vervolgonderzoek (diagnostisch aderlaten, specifiek genetisch onderzoek, MRI als tussenstap) is geïndiceerd wanneer bij een klinische verdenking hereditaire hemochromatose DNA onderzoek (HFE, exon2-4) geen verklaring heeft opgeleverd?
2. Wat is het minimale relatieve risico op morbiditeit voor familieleden om genetisch onderzoek te rechtvaardigen?
3. Is compound heterozygotie in het HFE gen voldoende om goed gedocumenteerd teveel aan ijzer te kunnen verklaren? Is compound heterozygotie (Cys282Y en H63D) een verklaring voor teveel aan ijzer?
4. Is er een duidelijke grens aan te geven van ferritine (bij bewezen hereditaire hemochromatose en los van klachten/schade) waarboven starten met aderlaten geïndiceerd is?
5. Wat is de streefwaarde van het ferritine (tijdens de onderhoudsfase) voor aderlaten en kan TSAT hier een rol in spelen om individueel maatwerk te leveren?
6. Wanneer bestaat de voorkeur voor erythrocytaferese in plaats van aderlaten (medische indicatie)?
7. Wat is de kans op orgaanschade (m.n. de lever) bij het stellen van de diagnose hereditaire hemochromatose en zijn er factoren die hierop van invloed zijn (prognostisch), (bijv. ferritine <1000 µg/l en bij ferritine > 1000 µg/l, alcoholgebruik, overgewicht, virale infecties) en hoe toon je die aan (echo, MRI, fibroscan, leverbiopsie, virusserologie)? Wat is de kans op orgaanschade als gevolg van hereditaire hemochromatose en hoe stel je deze vast? Hoe dient follow up te geschieden na het stellen van orgaanschade?
8. Wat te doen met patiënten bij wie schade is vastgesteld en hoe moet de follow-up dan geregeld zijn? Welke follow up dient er gedaan te worden, indien er sprake is van orgaanschade als gevolg van hereditaire hemochromatose?

Daarnaast heeft de richtlijnwerkgroep de aanbevelingen uit de richtlijn uit 2007 tegen het licht gehouden en enigszins geactualiseerd geïntegreerd met de nieuwe uitgangsvragen tot een volledige richtlijn voor diagnostiek en behandeling van patiënten met hereditaire hemochromatose in de tweede lijn.(1) Per paragraaf is aangegeven of deze nieuw, dan wel beperkt herzien is.

Richtlijngebruikers

De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezighouden met medisch specialistische zorg voor patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose. Hieronder worden in ieder geval verstaan: internisten, maag-darm-leverartsen, hematologen, radiologen, klinisch chemici en klinisch genetici. Maar, ook anderen kunnen deze richtlijn gebruiken.

Werkwijze werkgroep

Samenstelling werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd onder voorzitterschap van dr. Alexander Rennings, internist, vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog. In de werkgroep hadden gemandateerde vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen die te maken hebben met de specialistische

zorg rondom patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose zitting. Om het patiëntenperspectief te waarborgen, hadden twee vertegenwoordigers van de Hemochromatose Vereniging Nederland eveneens zitting in de werkgroep. De werkgroep is procedureel en methodologisch ondersteund door PROVA en logistiek door het bureau van de Nederlandse Internisten Vereniging. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Alle leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring ingevuld (zie *bijlage 1*). Hieruit bleken geen beperkingen voor deelname aan de werkgroep.

Knelpunteninventarisatie

In een invitational conference, gehouden op 17 februari 2016 zijn knelpunten in de zorg voor patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose geïnventariseerd. Voor deze invitational conference waren de volgende partijen uitgenodigd:

- Werkgroepleden
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Sanquin
- Zorgverzekeraars Nederland
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- Nefarma
- Zorginstituut Nederland
- Patiëntenfederatie Nederland
- Inspectie voor de Gezondheidszorg
- Nederlandse ZorgAutoriteit
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

De richtlijnwerkgroep heeft in de eerste werkgroepvergadering eveneens knelpunten geïdentificeerd. Deze zijn in de invitational conference ter commentaar voorgelegd aan de deelnemers.

In de tweede vergadering van de richtlijnwerkgroep zijn de in de richtlijn te behandelen knelpunten en uitgangsvragen vastgesteld.

Uitwerking knelpunten en uitgangsvragen in conceptringhtlijn

Om de uitgangsvragen te beantwoorden is op systematische wijze per uitgangsvraag de evidence beoordeeld (zie hiervoor de inhoudelijke hoofdstukken). Hierbij is gebruik gemaakt van de GRADE methodiek. Voor achtergrondinformatie hierover wordt verwezen naar de Nederlandse handleiding voor het gebruik van GRADE.⁽²⁾ De evidence is samengevat door de epidemioloog in de werkgroep, met inhoudelijke input en feedback van de inhoudelijk experts in de werkgroep. Per uitgangsvraag was hiervoor een aantal 'ambassadeurs' aangewezen. De praktische overwegingen en conceptaanbevelingen zijn voorbereid door deze 'ambassadeurs' per uitgangsvraag. De aanbevelingen, en de gehele conceptringhtlijn, zijn plenair door de werkgroep vastgesteld.

Integratie oude richtlijn

Relevante delen uit de richtlijn hereditaire hemochromatose uit 2007 zijn enigszins geactualiseerd in deze nieuwe richtlijn geïntegreerd.⁽¹⁾ Voor deze delen van de tekst is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan. Deze teksten kennen een wat andere opbouw in vergelijking met de paragrafen over de nieuwe knelpunten. Per paragraaf is aangegeven of dit nieuwe of geactualiseerde tekst betreft.

Procedure voor commentaar en autorisatie

De conceptrichtlijn is ter commentaar aangeboden aan alle partijen die bij de knelpunteninventarisatie om input gevraagd zijn. Het binnengekomen commentaar is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de richtlijn. Daarbij is beargumenteerd welke commentaren wel en welke niet zijn overgenomen.

Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn. De richtlijn is geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging, de Hemochromatose Vereniging Nederland, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor Radiologie en de Vereniging Klinische Genetica Nederland.

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitgebreide commentaarronde.

Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Internisten Vereniging gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnen database.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, aandacht aan de richtlijn te besteden op congressen, en nascholingsmateriaal en voorlichtingsmateriaal te ontwikkelen, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

In aansluiting op de informatie in deze richtlijn is een consultkaart ontwikkeld, een keuzehulp die patiënten kan helpen bij de keuze tussen verschillende vormen van behandeling.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Procedure herziening

De commissie richtlijnen van de Nederlandse Internisten Vereniging beziet jaarlijks of herziening van (delen van) deze richtlijn noodzakelijk is. Indien dat het geval is, dan spant de Nederlandse Internisten Vereniging zich ervoor in om de voorwaarden hiervoor te realiseren.

Leeswijzer

Navolgend zijn de inhoudelijke hoofdstukken van deze richtlijn opgenomen, die zijn opgebouwd uit een deel onderbouwing met evidence, een deel overwegingen, en de uiteindelijke aanbevelingen voor de praktijk. Voor veel van de onderbouwing van de inhoudelijke hoofdstukken wordt verwezen naar de bijlagen 2 tot en met 5 ([literatuursearch](#), [literatuurselectie](#), tabellen met [studiekenmerken](#), en samenvatting van de [kwaliteit van het bewijs](#)). Bijlage 6 bevat de evidence tabellen van de richtlijn van 2007. Bijlage 7 bevat een overzicht van geïdentificeerde [kennislacunes](#); in bijlage 8 is een voorstel voor [indicatoren](#) opgenomen en in bijlage 9 is het [implementatieplan](#) voor deze richtlijn opgenomen. Bijlage 10 ten slotte bevat een [referentielijst](#) van alle in deze richtlijn gerefereerde literatuur.

Afkortingenlijst

µg microgram

µmol micromol

95%BI 95% betrouwbaarheidsinterval

AASLD American Association for the Study of Liver

Diseases

AL(A)T alanine aminotransferase

AR autosomaal recessief

AS(A)T aspartaat aminotransferase

bijv bijvoorbeeld

BMP bone morphogenetic protein

374	cc	kubieke centimeter = milliliter	427	SKML	Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria
375	CVA	cerebrovasculair accident	428	SLC	solute carrier gene
376	Da	Dalton	429	TfR	transferrinereceptor
377	DD	differentiaaldiagnose	430	TIA	transient ischemic attack
378	DM	diabetes mellitus	431	TIJBC	totale ijzerbindingscapaciteit
379	DMT	dimetal transporter	432	TSAT	transferrinesaturatie
380	DNA	desoxyribonucleïnezuur	433	UIBC	unsaturated iron binding capacity
381	EASL	European Association for the Study of the	434	UMC	Universitair Medisch Centrum
382	Liver		435	VC	variatiecoëfficiënt
383	EMQN	European Molecular Genetics Quality Net-	436	WHO	World Health Organization
384	work		437	wt	wildtype
385	Fe	ijzer			
386	FPN	ferroportine			
387	FSH	follikel stimulerend hormoon			
388	FTH	ferritine heavy chain			
389	g	gram			
390	HAMP	hepcidine antimicrobieel peptide			
391	Hb	hemoglobine			
392	HBV	hepatitis B virus			
393	HCV	hepatitis C virus			
394	HFE	High iron Fe			
395	HH	hereditaire hemochromatose			
396	HHCS	hereditair hyperferritinemie cataract synd-			
397	room				
398	HIV	humaan immunodeficiëntie virus			
399	HJV	hemojuveline			
400	HLA	human leukocyte antigen			
401	HR	hazard ratio			
402	HTLV	humaan T-cel lymfotroop virus			
403	INR	International Normalized Ratio			
404	IRE	iron-responsive element			
405	IREG	iron regulated transporter			
406	kg	kilogram			
407	l	liter			
408	LH	luteïniserend hormoon			
409	LOD	Landelijk Overleg DNA-diagnostiek			
410	LPI	labile plasma iron			
411	MCP	metacarpophalangeaal			
412	MCV	mean corpuscular volume			
413	MDL	maag-darm-lever			
414	mg	milligram			
415	ml	milliliter			
416	MRI	magnetic resonance imaging			
417	MTP	metal tolerance protein			
418	NASH	non-alcoholische steatohepatitis			
419	NIV	Nederlandse Internisten Vereniging			
420	NTBI	non transferrin bound iron			
421	OR	odds ratio			
422	PCR	polymerase chain reaction			
423	RCT	randomized controlled trial			
424	RES	reticulo-endotheliale systeem			
425	RR	relatief risico			
426	SIR	Signal Intensity Ratio			

Hoofdstuk 2. Afbakening en definities (achtergrondinformatie)

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Primaire Hemochromatose, internationaal als Hereditaire Hemochromatose (HH) aangeduid, is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door teveel aan ijzer met name in de lever, die op termijn leidt tot orgaanschade.

Hemochromatose wordt onderscheiden in primaire (hereditaire) en secundaire vormen. Er zijn diverse vormen van hereditaire hemochromatose (tabellen 2.1 en 2.2). In de bevolking van Noord-Europese afkomst is HH grotendeels veroorzaakt door homozygotie voor de C282Y mutatie in het HFE-gen.(3, 4) Een andere veel voorkomende mutatie is de H63D-mutatie, al is de pathofysiologische betekenis hiervan veel minder duidelijk. Volgens de huidige nomenclatuur worden ze aangeduid met p.Cys282Tyr en p.His63Asp om de veranderingen in het HFE-eiwit aan te geven en met c.845G>A respectievelijk c.187C>G om de mutaties in het DNA aan te geven (zie ook www.hgvs.org).(5). Om reden van eenvoud zal in deze richtlijn ook gebruik worden gemaakt van de afkortingen C282Y en H63D. Deze vorm van HH wordt HFE-gerelateerde HH genoemd. Alle andere vormen van HH zijn zeldzaam tot zeer zeldzaam.(6, 7)

Deze richtlijn zal zich verder concentreren op HFE-gerelateerde HH. Andere ziektebeelden die eveneens gepaard gaan met teveel aan ijzer en/of afwijkende serumijzerparameters worden kort besproken in tabel 2.1. Hieronder vallen ook hoogprevalente aandoeningen als het metabool syndroom, parenchymateuze leverziekten en alcoholabusus.(7)

De afbakening van de HFE-gerelateerde vorm van HH is lastig. Immers, niet iedere drager van de mutatie ontwikkelt teveel aan ijzer en teveel aan ijzer op haar beurt leidt niet bij iedereen tot symptomen en permanente orgaanschade.(6, 8) Ook in de internationale literatuur bestaat over de definitie van HH geen consensus.(9-12) Personen met C282Y homozygotie hebben weliswaar de aanleg voor ijzerstapeling (hereditaire hemochromatose, HH), maar van deze ziekte spreken we pas als er teveel aan ijzer aangetoond is.(13)

Tabel 2.1. Indeling oorzaken van teveel aan ijzer

Hereditaire hemochromatose	HFE-gerelateerde hemochromatose (type 1)	C282Y homozygotie C282Y/H63D samengestelde genotype*
	Non-HFE-gerelateerde HH	Type 2A hemojuveline mutaties
		Type 2B hepcidine mutaties
		Type 3 transferrine receptor-2 mutaties Type 4A en 4B ferroportine mutaties
	Overige	Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndroom (HHCS)
		Hemoxygenase tekort
		Neonatale ijzerstapeling
		BMP6 mutaties
Secundair teveel aan ijzer	Stoornissen in de erythrocytriëping en/of	Ineffectieve erytropoëse: - Thalassemie syndromen - Sideroblastaire anemieën - Myelodysplastisch syndroom - Congenitale dyserythropoëtische anemieën
		Soms bij toegenomen erytropoëse: - Chronische hemolytische anemie
	Parenterale ijzertoediening (inclusief meervoudige bloedtransfusie)	
Mengbeeld	Verminderde beschikbaarheid van ijzer voor erytropoëse en/of verminderde ijzeracquisitie van erythroid precursor, waardoor combinatie anemie en ijzerstapeling	Aceruloplasminemie
		Congenitale atranferrinemie of hypotransferrinemie
		Dimetal transporter 1 (DMT1) mutaties

Overige stoornissen met afwijkingen in de ijzerparameters, en soms ook (milde) ijzerstapeling	Metabool syndroom	Obesitas
		Hypertensie
		Insuline resistentie
		Non-alcoholische steatohepatitis (NASH)
	Acute en chronische leverziekten	Hepatitis
	Alcoholabusus	Porphyria cutanea tarda

*Dit genotype veroorzaakt vrijwel nooit een teveel aan ijzer en wordt tegenwoordig beschouwd als een dusdanig zwakke risicofactor dat een additionele factor nodig is om tot ijzerstapeling te komen.

Tabel 2.2. Kenmerken van de diverse vormen van hereditaire hemochromatose

Aandoening	Eiwit (gen)	OMIM type en overerving	Leeftijd	Functie van het normale eiwit	Onderscheidende kenmerken
Klassieke hereditaire hemochromatose (HH)	HFE (HFE)	Type 1 Autosomaal recessief (AR)	Volwassen	Niet goed bekend, reguleert hepcidine	Teveel aan ijzer in lever primair in de hepatocyten Verhoogde transferrineverzadiging en ferritine
Juveniele hemochromatose	HJV (HFE2)	Type 2A (AR)	Kind tot jong volwassen	BMP-coreceptor, reguleert hepcidine	Zie type 1, maar dan presentatie in de 2 ^e of 3 ^e decade
	Hepcidine (HAMP)	Type 2B (AR)		Hepcidine reguleert ijzertransport uit macrofaag en intestinale epitheelcellen	Verhoogde transferrineverzadiging en ferritine in 2 ^e of 3 ^e decade
TfR2 hemochromatose	TfR2 (TfR2)	Type 3 (AR)	Jong volwassen	Niet goed bekend, reguleert hepcidine	Als type 1, maar dan presentatie op jongere leeftijd (2 ^e -4 ^e decade)
Ferroportin disease	Ferroportin1 (ook genoemd SLC11A3, IREG1, MTP1)	Type 4 Autosomaal dominant	Volwassen	Transmembraan export van ijzer uit intestinale epitheliale cellen en macrofagen, wordt gereguleerd door hepcidine	Type 4A: functieverlies varianten: Teveel aan ijzer in lever vooral in macrofagen, verminderde tolerantie voor flebotomie. Normale transferrineverzadiging, verhoogd ferritine.
					Type 4B: Toename functie varianten: ijzer vooral in parenchym, waaronder hepatocyten, als type 1

Hoofdstuk 3. Pathogenese en epidemiologie (achtergrondinformatie)

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Hereditaire hemochromatose is een erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een niet gereguleerde, bovenmatige ijzerabsorptie uit de darm terwijl het lichaam niet in staat is om de overmaat aan ijzer uit te scheiden. Dit leidt tot teveel aan ijzer in weefsels waardoor deze beschadigd kunnen raken en een deel van hun functies kunnen verliezen.

In 1996 werden twee puntmutaties beschreven in het hemochromatose(HFE)-gen, gelegen op de korte arm van chromosoom 6.(3) Bij de zogenaamde C282Y mutatie wordt in het HFE-eiwit het 282e aminozuur cysteine vervangen door tyrosine. Bij het overgrote deel van de patiënten van Europese afkomst met het klinische beeld van hereditaire hemochromatose wordt deze mutatie in homozygote vorm gevonden.(4) Bij de H63D mutatie is het 63^e aminozuur histidine in het HFE-eiwit vervangen door aspartaat. De aanwezigheid van deze His63Asp mutatie in hetzelfde gen op het ene allel, in combinatie met de Cys282Tyr mutatie op het andere allel wordt 'compound' heterozygotie of wel samengestelde heterozygotie genoemd. De klinische betekenis hiervan wordt steeds meer in twijfel getrokken.(3, 14) Er is daarnaast ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het HFE-gen. De meest bekende is de S65C mutatie.(15) Zij komen echter zelden voor en de klinische betekenis is veelal niet duidelijk. Sommige mutatie lijken echter wel pathogeen te zijn.(16) Het gelijktijdig optreden van een C282Y en een H63D mutatie in één gen is zo onwaarschijnlijk dat daar klinisch geen rekening mee hoeft te worden gehouden.(17, 18)

Mutaties in het HFE-gen blijken te leiden tot hepcidineconcentraties die relatief laag zijn voor de hoeveelheid lichaamsijzer.(19-22) Aangezien hepcidine in de lever wordt gesynthetiseerd, lijkt het erop dat HFE vooral in de lever werkzaam is. Het is op dit moment niet goed bekend hoe HFE de ijzervoorraad van het lichaam detecteert, maar het lijkt erop dat HFE door de regulatie van de hepcidineconcentratie in het lichaam betrokken is bij de systemische ijzerhomeostase. Hepcidine reguleert het ijzermetabolisme door de werking van ferroportine als de transporteur van ijzer uit duodenale villicellen en macrofagen te remmen.(23) Dit model past in het beeld dat teveel aan ijzer bij HH het resultaat is van excessief transport uit de enterocyten en de macrofagen. Sinds de ontdekking van het HFE-gen hebben er opvallende ontwikkelingen plaatsgevonden in ons begrip van ijzertransport en -opslag met de beschrijving van hepcidine, hemojuvelin, TfR2 en ferroportine (Tabel 2.2). Veranderingen in deze eiwitten kunnen leiden tot diverse vormen van ijzerstapeling.(7, 24)

Nu het steeds duidelijker wordt dat niet HFE maar hepcidine de centrale rol in het ijzermetabolisme inneemt, kan de wisselende penetrantie van C282Y homozygotie ook wat beter worden begrepen. Bij hepcidine komen diverse multifunctionele routes bij elkaar.(19) Daarbij wordt de hepcidinesynthese ook gereguleerd door een veelheid van factoren waaronder groeifactoren, cytokines en het glucosemetabolisme.(25) In dit model bepaalt de optelsom van deze routes uiteindelijk of de ijzerhuishouding ontregelt en te veel ijzer uit de darm wordt opgenomen.

HFE-gerelateerde HH is genetisch geen zeldzame erfelijke aandoening. Van de Noord-Europese bevolking is 0,5-1,5% homozygoot, 3,5-15% heterozygoot voor de C282Y mutatie, ongeveer 20% heterozygoot voor de H63D mutatie en heeft 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype. De C282Y mutatie komt niet voor in individuen van Aziatische, Indische, Afrikaanse en Australische origine.(3, 4) De aandoening komt bij personen van Noord-Europese afkomst doorgaans, maar niet uitsluitend, tot uiting bij mannen in de vierde decade en bij vrouwen in de vijfde decade.(26, 27)

De visie op de klinische betekenis en penetrantie van C282Y homozygotie is sinds de ontdekking van het HFE-gen veranderd. In eerste instantie werd in studies van patiëntenpopulaties al snel een verband gelegd tussen klinisch beeld en gevonden mutaties. Uit nieuwere onderzoeken, waarbij genotypering plaatsvond van niet-klinische populaties, blijkt dat de meerderheid van C282Y homozygote personen wel abnormale ijzerwaarden heeft (hoge biochemische penetrantie), terwijl slechts een klein aantal van hen aan HH toe te schrijven ziektesymptomen ontwikkelt (lage klinische penetrantie) (zie ook hoofdstuk 6).(28-32) De klinische penetrantie van C282Y homozygotie wordt voor een deel bepaald door genetische en omgevingsfactoren, zoals alcoholgebruik, virale hepatitis, ijzerinname en body mass index.(24) Daarnaast kan het klinisch tot uiting komen van hereditaire hemochromatose gemaskeerd worden door bijvoorbeeld menstruatie en ander bloedverlies,

514 bloeddonaat, zwangerschap en geneesmiddelengebruik (maagzuurremming). Veranderingen in andere genen
515 die coderen voor eiwitten betrokken bij de ijzerstofwisseling, zoals HFE2 en HAMP (hepcidine antimicrobieel
516 peptide), kunnen het teveel aan ijzer verergeren bij C282Y homozygotie, hoewel dit soort combinaties van
517 genafwijkingen zeldzaam is en niet de aanzienlijke variatie in HFE penetrantie kan verklaren.(7, 24, 33)

518 De geringe klinische penetrantie van C282Y homozygotie roept vragen op over de kosteneffectiviteit van
519 voorheen gepropageerd bevolkingsonderzoek.(34) In plaats daarvan belooft detectie door middel van fami-
520 liescreening en een grotere alertheid op de ziekte bij aanwezigheid van (een combinatie van) symptomen
521 waarschijnlijk een grotere kans te geven op een vroege diagnose bij mogelijke patiënten (zie ook hoofdstuk
522 4.1 en hoofdstuk 6).(11) De clinicus staat daarmee voor de uitdaging om HH te diagnosticeren, voordat zich
523 irreversibele weefselschade heeft ontwikkeld, terwijl tevens een voortschrijdend teveel aan ijzer moet worden
524 onderscheiden van in toenemende mate voorkomende aandoeningen met een verhoogd serumferritinegehalte,
525 maar vaak geen of slechts mild ijzeroverschot, zoals bij het metabool syndroom.(19)

526

Hoofdstuk 4. Diagnostiek

De diagnostiek naar hereditaire hemochromatose wordt ingezet in de volgende situaties:

- Verdenking op HH op grond van de klinische symptomatologie van de patiënt
- Bij toeval gevonden laboratoriumuitslagen die kunnen wijzen op HH
- In het kader van familiescreening

4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvraag

Bij welke symptomen (klachten en verschijnselen) dient HH in de differentiaaldiagnose te worden opgenomen? Verschillen deze symptomen tussen de eerste en de tweede lijn?

Wetenschappelijke onderbouwing

Zie ook de evidence tabel in [bijlage 6](#).

In het algemeen kan over de gevonden literatuur worden gesteld dat de bronartikelen waarnaar wordt verwezen vaak zijn geschreven voordat genetische diagnostiek beschikbaar was, dat er geen eenduidige en soms helemaal geen definitie van hereditaire hemochromatose (HH) wordt gegeven en dat de methodologische kwaliteit veelal laag is (case reports, observationeel onderzoek zonder controlegroep, lage aantallen deelnemers en niet-geblindeerde of niet bij iedereen op dezelfde wijze toegepaste diagnostiek). Hieronder wordt de wetenschappelijke onderbouwing per symptoom beschreven. Onderzoek naar de voorspellende waarde van combinaties van symptomen werd niet gevonden. Alleen voor gewrichtsklachten werd onderzoek gevonden naar het onderscheidend vermogen van symptomen binnen een specialistische populatie. Dit onderzoek was methodologisch onvoldoende van opzet.

Algemene gezondheid

Via populatiescreening opgespoorde C282Y homozygoten verschillen in hun algemene gezondheid niet van mensen zonder de genetische afwijking.(35) Ook in het aantal symptomen dat zij hebben, verschillen ze niet van de controlegroep.(30)

Gewrichtsklachten

Vanaf 1964 zijn er talloze publicaties verschenen over de gewrichtsklachten van patiënten met HH.(36) Veel artsen die deze patiënten behandelen herkennen dit ook. In enkele publicaties werd gekeken naar het vóórkomen van gewrichts vervangende operaties als maat voor de gewrichtsklachten.(37-40) Uit deze onderzoeken komt naar voren dat HH patiënten 2 tot 9 keer meer kans hebben op gewrichtsklachten/-operaties dan controlepersonen. Het valt hierbij op dat bij de HH patiënten deze klachten op jongere leeftijd optreden, en dat met name de MCP-gewrichten aangedaan zijn. De gewrichtsklachten treden vaak al op 8 – 9 jaar vóór het stellen van de diagnose HH. Er zijn studies die een relatie van de gewrichtsklachten met het teveel aan ijzer aangeven, maar andere, waarbij de gewrichtsklachten een vroeg optredend symptoom zijn, en de aanleiding vormen tot de diagnose HH.

In andere studies lijken gewrichtsklachten niet vaker voor te komen bij patiënten met HH dan bij mensen zonder deze aandoening,(30, 41, 42) al komt bij patiënten met ongedifferentieerde artritis mogelijk wel meer homozygotie voor de C282Y mutatie voor.(43) Over de vraag of de symptomen op jongere leeftijd optreden, verschillen de bevindingen.(30, 41, 42, 44) De lokalisaties van gewrichtsklachten (vingers of handen, polsen, heupen, knieën, enkels of rug) verschillen niet tussen patiënten met HH en mensen zonder HH.(42)

In de literatuur wordt meerdere malen gesproken over een kenmerkend klachtenpatroon, waarvan overigens wordt gezegd dat het varieert van osteoporose, artrose, pseudojicht, diffuse polsklachten tot reumatoïde artritis en dat bovendien de meeste HH patiënten niet het typische klinisch beeld hebben. Ook artritis van de metacarpophalangeale gewrichten van de tweede en derde straal, de MCP-gewrichten van de handen, wordt genoemd als kenmerkend symptoom, zowel in de literatuur als door experts. Naar deze kenmerkende symptomen is echter geen vergelijkend onderzoek verricht.(44-47) Bovendien wordt dit ook gezien bij mensen met diabetes mellitus,(48) en zware handenarbeid.(49)

574 Klachten die in verband gebracht kunnen worden met teveel aan ijzer, zoals gewrichtspijn, moeheid en buik-
 575 pijn, komen in de algemene bevolking veel voor. Deze klachten werden in het verleden bij hoge percentages
 576 HH patiënten gerapporteerd, tot 95 % (EASL). Deze gegevens waren echter afkomstig uit patiëntengroepen
 577 die waren geselecteerd op basis van klachten, en veelal nog van vóór de ontdekking van het HFE-gen. Verder
 578 geldt voor alle publicaties dat er verschillende definities van de gewrichtsklachten worden gehanteerd: ge-
 579 wrichtspijn – artralgie – artrose – artropathie klinisch, dan wel radiologisch vastgesteld.

580 Diabetes Mellitus (DM)

581 Diabetes mellitus lijkt niet vaker voor te komen bij patiënten met HH in vergelijking tot mensen zonder HH,(30,
 582 35, 41, 50-54) hoewel dit onder slecht instelbare diabetes mogelijk wel het geval is.(55) De glucosetolerantie
 583 is gestoord bij mensen met HH. Deze is reversibel na flebotomie, zolang er geen sprake is van cirrose of
 584 DM.(56)

585 Moeheid

586 (Extreme) moeheid komt bij HH even vaak voor als in de controlepopulatie, maar de bevindingen verschillen
 587 over de vraag of de klachten op jongere leeftijd optreden.(30, 41) Bij vrouwen met C282Y homozygotie is er
 588 geen verband aangetoond tussen de hoogte van de ijzerparameters en moeheid.(57)

589 Buikklachten en leverziekten

590 Er is geen verschil in de prevalentie van buikklachten tussen C282Y homozygoten en controlepersonen.(30, 35,
 591 42) Ook door de patiënt gerapporteerde lever- of galblaaspathologie komt even vaak voor bij HH patiënten
 592 als in de algehele populatie, maar mogelijk wel op jongere leeftijd.(41) HH patiënten hebben een relatief ri-
 593 sico van 2,1 op het krijgen van leverpathologie, in vergelijking tot de controlepopulatie.(30) In een gezond-
 594 heidscentrum bleek de prevalentie van C282Y homozygotie onder patiënten met verhoogde leverenzymen
 595 hetzelfde (bij vrouwen) of licht verhoogd (bij mannen 0,57% vs. 0,28%) ten opzichte van personen met nor-
 596 male leverenzymen.(58)

597 Seksuele disfunctie/Infertiliteit

598 Als mechanisme voor de relatie tussen HH en seksuele disfunctie wordt ijzerneerslag in zowel gonaden als hy-
 599 pofyse genoemd, met als gevolg niet detecteerbaar testosteron (in mannelijke patiënten). Bij vrouwen is het
 600 gevolg een lagere LH- en FSH-spiegel ijzerneerslag in de hypofyse en juist een hogere LH- en FSH-spiegel bij
 601 ijzerneerslag in de ovaria.(59) Impotentie en libidoverlies komen voor bij hemochromatose,(41, 57) maar niet
 602 vaker dan in de controlepopulatie,(30, 42) en ook niet vaker dan bij homozygoten die de diagnose HH nog
 603 niet hebben gekregen.(57) Impotentieklachten zijn voor patiënten veelal geen aanleiding om naar de dokter te
 604 gaan en zijn voor artsen ook niet de aanleiding om de diagnose HH te overwegen.(60)

605 Hart- en vaatziekten

606 Palpaties worden ervaren door patiënten met HH, maar ze komen niet vaker voor dan bij controlepatiën-
 607 ten.(30, 42) In een casereport wordt ook decompensatio cordis genoemd als gevolg van HH.(61)

608 Huidpigmentatie

609 Dit is één van klassieke symptomen van HH. De klachten komen echter niet vaker voor dan in een controlepopu-
 610 latie. (30, 42)

611 Overige symptomen

612 In de literatuur worden verder nog de volgende ziekten genoemd als passend bij of geassocieerd met HH:
 613 schildklierpathologie, maligniteiten, depressie, haaruitval. Gecontroleerd onderzoek hiernaar is echter niet be-
 614 schreven.

615 Combinaties van klachten

616 In één studie zijn patiënten op een polikliniek Interne met een combinatie van artralgie en chronische moeheid
 617 en tevens een verhoogd ferritine vergeleken met gezonde controles. Patiënten bleken vaker C282Y homozy-
 618 goot te zijn (OR 103, 95%BI 22,9-469,7), maar de relatie met ijzerstapeling blijft onduidelijk.(55)

619 Casedetectie op basis van symptomen

620 Hoewel evidence ontbreekt, adviseert een aantal richtlijnen om diagnostiek naar HH in te zetten bij de vol-
 621 gende klachten: onbegrepen leverfunctiestoornissen, laat ontstane DM, onbegrepen moeheid of zwakte,

vroeg artropathie of artrose, onbegrepen hartziekten, huidpigmentatie en (mannen met) seksuele disfunctie.(12, 62-65)

Conclusies

Geen gradering	Algemene gezondheid, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, moeheid, buikklachten, impotentie, hart- en vaatziekten en huidpigmentatie voorspellen afzonderlijk niet het bestaan van HH. Van geen enkele van deze symptomen is bewezen dat het vaker bij HH voorkomt dan bij controles. Asberg, 2002; Beutler, 2002; Cauza, 2005; Conte, 1998; Dubois, 1998; Ellervik, 2001; Frayling, 1998; Hramiak, 1997; Ryan, 2002; Waalen, 2002(30, 35, 42, 43, 50-52, 56, 57, 66)
----------------	--

Geen gradering	De voorspellende waarde van combinaties van symptomen voor het optreden van HH is nauwelijks onderzocht en toont geen duidelijke relatie tussen klachten en ijzerparameters. Cadet, 2003(55)
----------------	---

Van bewijs naar aanbeveling

Hoewel er geen specifieke symptomen zijn die aanleiding geven tot diagnostiek naar HH, kunnen patiënten met HH wel ernstige complicaties krijgen, die een zo vroeg mogelijke opsporing wenselijk maken.

De prevalentie van symptomatische HH is te laag om bij patiënten met één van bovengenoemde symptomen onderzoek in die richting te rechtvaardigen, aangezien het risico op foutpositieve uitslagen te hoog is. Eerst zal er meer duidelijkheid moeten zijn over symptomen die discrimineren tussen HH en andere ziekten die gepaard gaan met onbegrepen klachten. In de eerste lijn zou vooralsnog alleen een betere bekendheid met het ziektebeeld de kans op opsporing van HH mogelijk kunnen verhogen. Wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt echter.

Klassiek beeld

Het concept dat zorgprofessionals hebben van het klassieke beeld van HH wordt sterk bepaald door de trias van Trousseau. Hierin wordt midden 19^e eeuw de combinatie van gebruide huid, hepatomegalie en diabetes beschreven.(67) Overigens werd hierbij destijds niet de koppeling gemaakt met ijzer. Dit sterk voortgeschreden beeld bij een teveel aan ijzer wordt tegenwoordig nauwelijks gezien, omdat patiënten zich eerder in het proces presenteren, de diagnose eerder gesteld wordt en adequate therapie wordt ingezet. Ook de trias van Brissot (3 A's: asthenie, arthropathie en aminotransferaseverhoging) is als klassiek beeld benoemd.(68)

Aanvankelijk werd hemochromatose beschreven als hypertrofische levercirrose bij diabetes mellitus.(69) De term 'hemochromatose' werd door Von Recklinghausen in 1880 geïntroduceerd.(70) Sheldon suggereerde dat het om een 'inborn error of metabolism' zou gaan.(71) Lange tijd werd hemochromatose geassocieerd met 'diabète bronzé': cirrose, diabetes en huidpigmentatie. Sinds 1964 werden gewrichtsklachten ook vaak genoemd als uiting van hemochromatose.(36) In 1975 toonde de groep van Simon aan dat het inderdaad een erfelijke aandoening was.(72) In 1996 werden de mutaties in het HFE gen door Feder et al. beschreven.(3)

Onze kijk op de diagnose hereditaire hemochromatose is in de loop der jaren sterk veranderd. Inmiddels is bekend dat de meeste mensen met het genotype homozygote C282Y uiteindelijk geen ijzerstapeling en dus ook geen orgaanschade zullen ontwikkelen. Tevens is er veel discussie over de symptomatologie van hereditaire hemochromatose. Onderzoeken naar het voorkomen van symptomen bij patiënten met hereditaire hemochromatose worden sterk bepaald door de samenstelling van de studiepopulatie. De studies voor 1996 onderzochten met name patiënten met klachten en verschijnselen zonder HFE-diagnostiek. Sinds de betreffende mutatie in het HFE-gen bekend is, heeft er ook meer onderzoek onder de algemene bevolking plaatsgevonden. Hierbij bleek dat het risico op het ontwikkelen van klachten en verschijnselen van hereditaire hemochromatose veel lager is dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Al in de vorige richtlijn van 2007 werd besproken dat symptomen/verschijnselen afzonderlijk of in combinatie niet voorspellen voor de diagnose hereditaire hemochromatose.

659 Aanbeveling

660 Geen gradering	Individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan groter is. In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Europese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde klachten, diagnostiek naar HH middels bepaling van ijzerparameters overwogen wordt.
661 Sterk	Bij verdenking op een anderszins onverklaarde chronische leverziekte wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose geadviseerd.

4.2. IJzerparameters

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvragen

Welke ijzerparameters dienen te worden bepaald? Welke afkapwaarden voor ijzerparameters dienen te worden gehanteerd binnen de diagnostiek van hereditaire hemochromatose? Hoe dienen de uitslagen van de ijzerparameters te worden geïnterpreteerd?

Onderbouwing

Serumijzer

De bepaling van het serumijzer is meestal colorimetrisch. Deze methode heeft binnen de Nederlandse ziekenhuizen een interlaboratoriumvariatie van < 2,6% (Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria, SKML; ronde 2016.4 rondzending Hormonen). De referentiewaarden zijn afhankelijk van het laboratorium waar de analyse plaatsvindt. De biologische (of wel binnen persoon) variatie is ongeveer 30%. (<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>, juni 2017). De ijzerconcentraties kennen ook een aanzienlijke binnendag variatie, met in de meeste studies hogere concentraties in de ochtend dan in de avond.(73, 74)

Bij 75% van de homozygote HH patiënten vertoont de spiegel ook schommelingen, maar de variaties zijn kleiner.(75, 76) In het algemeen kan worden volstaan met een niet-nuchtere bloedafname voor de bepaling van de serumijzerconcentratie, maar bij een licht verhoogde uitslag is het raadzaam om het onderzoek te herhalen wanneer de patiënt nuchter is (zie ook hieronder).(75, 77)

De serumijzerspiegel kan bij normale individuen voorbijgaand verhoogd zijn. Verder is het serumijzer verhoogd bij primaire ijzerstapeling of secundair aan aandoeningen van de erytropoëse, recente inname van orale ijzermedicatie, en sterk toegenomen hemolyse en weefselbeschadiging (met name levercelbeschadiging zoals dat optreedt bij acute hepatitis en chronisch leverfalen).(78)

Transferrinesaturatie

De transferrineverzadiging, transferrinesaturatie of ijzerverzadigingsfractie geeft aan welk percentage van het serumewit transferrine is verzadigd met ijzer; het is geen afspiegeling van de verzadiging van het lichaam met ijzer. Er wordt in de literatuur een groot aantal methoden voor de bepaling van de transferrinesaturatie genoemd. De belangrijkste zijn:

- Berekening met behulp van de TIJBC. Hierbij wordt de gemeten serumijzerconcentratie gedeeld door de TIJBC en dit getal vervolgens vermenigvuldigd met 100.
- Berekening met behulp van transferrine. Dit is in Nederland het meest gangbaar. De serumijzerconcentratie wordt hierbij gedeeld door het serumtransferrine. Omdat 1 mol transferrine (gemiddelde molmassa 79.570 Da) 2 ijzeratomen (atoommassa 55,84 Da) bindt geldt dat voor de omrekening van serumijzer in $\mu\text{mol/l}$ en transferrine in g/l ongeveer 25 μmol ijzer de bindingsplaatsen van 1 gram transferrine verzadigt. De transferrinesaturatie is dus: $[(\text{serumijzer } (\mu\text{mol/l}) : \approx 25) / \text{transferrine (g/l)}] \times 100\%$.(79-81) De reden dat het aantal ijzer bindingsplaatsen niet exact geschat kan worden wordt voor een belangrijk deel toegeschreven aan de onzekere moleculaire massa van transferrine. Vandaar dat binnen Nederland het aantal μmol ijzer, dat wordt gebruikt als hoeveelheid ijzer waarmee 1 gram transferrine wordt verzadigd in de berekening van de transferrinesaturatie soms wat kan verschillen.

Het verzadigingspercentage van transferrine is normaal ongeveer 30%, maar varieert met de serumijzerspiegel, die bij gezonde mensen sterk kan schommelen (zie bovenstaand). Vaak wordt geadviseerd om bij een verhoogde waarde een tweede bepaling uit te voeren, waarbij de patiënt nuchter is en gedurende 24 uur geen vitaminepreparaten en ijzertabletten heeft ingenomen.

Verhoogde waarden van transferrinesaturatie (TSAT) worden (net als verhoogde ijzerconcentraties) gevonden bij ijzerstapeling, bij recent gebruik van ijzertabletten, bij hepatitis en bij overmatig alcoholgebruik. Verlaagde waarden worden gevonden bij ijzergebrek.

Vooral in de Angelsaksische landen wordt de afgelopen jaren gepleit voor invoering van de UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity). Als belangrijkste redenen worden daarbij aangevoerd de eenvoud van de test, de lagere kostprijs en het feit dat deze test in de medische wereld daar goed is ingeburgerd. De UIBC wordt berekend door het kwantificeren met behulp van ferrozine van niet-gebonden ijzer, na verzadiging van alle bindingsplaatsen van transferrine, door toevoeging van een vaste hoeveelheid exogeen ijzer. De gemeten kleurontwikkeling is proportioneel met de oorspronkelijke ijzerverzadiging van transferrine. In de Nederlandse situatie wordt vrijwel altijd de TSAT gemeten en zelden de UIBC. Bij een juiste kalibratie geven de bepaling van de UIBC en de TSAT equivalente informatie, zowel bij case-finding als bij screening, zelfs in aanwezigheid van leverfunctiestoornissen.(82-85)

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de klinische informatie met betrekking tot hemochromatose voor UIBC en TSAT gelijk is. Met name bij grote screeningprogramma's zou het gebruik van de UIBC een kostenvoordeel kunnen opleveren ten opzichte van de TSAT. Bij case-finding valt dit potentiële kostenvoordeel grotendeels weg door de kleinere aantallen bepalingen. Bovendien is er binnen de Nederlandse laboratoria weinig animo voor invoering van de UIBC.

In de literatuur worden verschillende percentages opgegeven als afkapwaarde voor de transferrinesaturatie. Veelal gaat het hier om screeningsonderzoeken, waarbij een afkapwaarde wordt gekozen die sensitief genoeg is om de meeste personen met (de aanleg voor) HH te identificeren, zonder te veel foutpositieve resultaten te geven. Deze afkapwaarden in de literatuur variëren van 45 – 70%. De demografische karakteristieken van de onderzochte populatie kunnen de afkapwaarde voor de transferrinesaturatie en de prevalentie van HH beïnvloeden. Bij een relatief hoge afkapwaarde van 62% meet men 40% van de homozygote vrouwen niet positief, terwijl dit bij bijna 100% van de mannen wel het geval is. Om in de situatie van casedetectie geen relevante afwijkende waarden te missen adviseren verschillende auteurs een TSAT afkapwaarde van 45% bij nuchtere bepaling. Bij deze afkapwaarde wordt 98% van de homozygoten correct geïdentificeerd, terwijl 22% heterozygoten bij deze grens als positief werd gelabeld.(57, 86, 87) In het onderzoek van Adams et al. werd bij een afkapwaarde van 45% bij mannen een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 95% gevonden en bij vrouwen een sensitiviteit van 64% in combinatie met een specificiteit van 95%.(83) Phatak et al. hanteerden 45% als primaire actiegrens bij het onderzoek naar HH onder 16.031 patiënten van huisartsen. De EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis adviseert een afkapwaarde voor de transferrinesaturatie van 45%, niet noodzakelijk nuchter afgenomen. Er wordt in sommige onderzoeken onderscheid gemaakt tussen mannen en (premenstruele) vrouwen.

Aanwijzingen dat een hoge transferrine saturatie bijdraagt aan parenchymaal teveel aan ijzer en weefsel-schade komen voort uit studies, die laten zien dat bij een transferrinesaturatie boven de 70%, ijzer vrij kan komen in de circulatie.(88-90) Preklinische studies laten zien dat dit zogenoemde non transferrin bound iron (NTBI) en zijn labiele (redox actieve) component, Labile Plasma Iron (LPI), potentiële toxische vormen van ijzer zijn die snel worden opgenomen in parenchymale cellen en kunnen bijdragen aan oxidant gemedieerde orgaanschade.(91) De bepaling van NTBI en LPI zijn momenteel echter nog onvoldoende robuust voor gebruik in de kliniek. Daarnaast ontbreken klinische studies waarin de onafhankelijke meerwaarde van de meting van deze toxische ijzermarkers is aangetoond.

Voor de eenvoud van de vuistregel wordt in deze richtlijn gekozen voor één TSAT afkapwaarde van 45% voor beide geslachten. De transferrinesaturatie is een goede maat voor detectie van de aanleg voor (HFE-gerelateerde) HH, maar het afkappunt is niet zonder meer een maat voor klinische ziekte. Daarbij zijn er ook geen gegevens over de sensitiviteit en specificiteit van de TSAT voor klinische ziekte.

Ferritine

Ferritine is een oplosbaar eiwit met een holle kern. In de cel wordt Fe^{2+} geoxideerd tot Fe^{3+} en in de kern van het ferritine opgeslagen. Ferritine kan ongeveer 4500 ijzeratomen in de kern bevatten. Op deze manier is ijzer in een niet-toxische vorm in de cel opgeslagen. De synthese van ferritine wordt gestimuleerd door ijzer. In tegenstelling tot cellulair ferritine is plasma ferritine geglycolyseerd en ijzerarm. Plasma ferritine concentratie is een afspiegeling van de ijzerconcentratie van zowel reticulo-endotheliale als parenchymale ijzervoorraden.(92) Echter voor een bepaalde hoeveelheid lichaamsijzer, zijn de plasma ferritine concentraties hoger bij aandoeningen waarbij het ijzer vooral in het reticulo-endotheliale systeem (RES, zoals bij patiënten die

- bloedtransfusies krijgen) zit vergeleken met aandoeningen waarbij het ijzer vooral in het parenchym zit (zoals bij HH).(93)
- Voor de bepaling van ferritine worden immunochemische methoden toegepast. In 2016 vond de SKML (rondzending hormonen 2016.4) een relatief hoge tussen-laboratorium-variatiecoëfficiënt van 11%. Het vermoeden bestaat dat dit toegeschreven kan worden aan onvoldoende standaardisatie van de ferritinebepaling (wereldwijd), omdat sommige bepalingen niet gekalibreerd zijn tegen de WHO standaard.(94). Het bovenstaande betekent dat een ferritine van 20 µg/l binnen een laboratorium of tussen Nederlandse ziekenhuislaboratoria kan worden gemeten tussen 18 en 22 µg/l of een ferritine van 200 µg/l tussen 178 en 220 µg/l. De referentiewaarden worden echter per laboratorium vastgesteld en verschillen tussen de laboratoria. Vanwege de grote tussen-laboratorium-variatie van de ferritinebepaling, wordt geadviseerd de referentiewaarden van het eigen laboratorium te hanteren.
- Daarnaast zijn de referentiewaarden echter vaak vastgesteld in het verre verleden. Overgewicht, non alcoholische steatohepatitis (NASH) en het metabool syndroom zijn geassocieerd met hyperferritinemie. Met de toename van overgewicht in de laatste 2 decennia in de algemene bevolking zouden de normaalwaarden theoretisch sterk toegenomen moeten zijn. De door veel laboratoria gebruikte (oudere) referentiewaarden zijn daarmee eerder streefwaarden geworden dan referentiewaarden.
- Verhoogde waarden van ferritine worden gevonden bij teveel aan ijzer, bloedtransfusie, ontstekingsprocessen, solide en hematologische maligniteiten, sommige vormen van chronische hemolyse, leverziekten (alcohol, virusinfecties, geneesmiddelentoxiciteit, M. Gaucher), het metabool syndroom, en non alcoholische steatohepatitis.(95-102)
- Een hoge TSAT faciliteert (toxisch) parenchymaal teveel aan ijzer. De combinatie van een hoge TSAT en ferritine wordt daarom gezien bij aandoeningen met parenchymaal teveel aan ijzer zoals bij HH en anemieën met teveel aan ijzer, maar kan ook worden gezien bij chronische leveraandoeningen. Een normale TSAT in combinatie met een verhoogde ferritine weerspiegelt vaak een situatie waarbij het lichaamssijzer grotendeels in het RES is opgeslagen. Hierbij is het teveel aan ijzer op zichzelf klinisch vaak minder zorgelijk.(103)
- De ferritinespiegel speelt een rol bij de besluitvorming over de in te zetten behandeling. Voor de afkapwaarden van de serumferritinespiegel worden in de literatuur ook diverse waarden genoemd. Er zijn geen prospectieve studies waarin onderzocht is wat in de populatie de best discriminerende waarden van het ferritine zijn. Bovendien zijn de referentiewaarden van ferritine per laboratorium verschillend. Deze verschillen kunnen worden toegeschreven aan verschillen in de gebruikte immunochemische meetmethode, maar vermoedelijk ook aan verschillen in de populatie aan de hand waarvan de referentiewaarden zijn vastgesteld.
- Voor het vaststellen van verhoogde ferritinewaarden wordt geadviseerd uit te gaan van de referentiewaarden voor mannen en pre- en postmenopauzale vrouwen van het eigen laboratorium.
- Serumtransferrine en totale ijzerbindingscapaciteit**
- Transferrine is een glycoproteïne. Het bestaat uit twee domeinen, elk met een bindingsplaats voor Fe^{3+} . Door deze binding wordt ijzer in een niet-toxische vorm via het bloed getransporteerd. Voor de bepaling van transferrine worden immunochemische methoden toegepast. De interlaboratoriumvariatie is gemiddeld 3,3% (SKML, ronde 2016.4 rondzending hormonen). Ook de referentiewaarden verschillen niet of nauwelijks tussen de Nederlandse laboratoria waar de analyse plaatsvindt. De transferrine wordt nog in enkele Nederlandse laboratoria benaderd door de totale ijzerbindingscapaciteit (TIBC).
- Transferrine is een negatief acutefase eiwit en is dus verlaagd bij ontstekingen en maligniteiten. Lage plasmaspiegels worden ook gezien bij afgenomen synthese in het geval van chronische leverziekten en ondervoeding, bij eiwitverlies zoals bij het nefrotisch syndroom en bij homozygote of heterozygote pathogene defecten in het gen dat codeert voor transferrine. Ook bij ziekten met een teveel aan ijzer zoals hereditaire en secundaire vormen van hemochromatose is het plasma transferrine verlaagd. Plasmatransferrine is verhoogd tijdens zwangerschap en bij ijzerdeficiëntie.

Vaststellen van pathologische ijzerstatus

Om na te gaan of er bij een persoon sprake is van teveel aan ijzer kan in eerste instantie aan de hand van biochemisch bloedonderzoek een indruk over de ijzerstatus worden verkregen. Daartoe worden het serumijzer, de transferrinespiegel of de totale ijzerbindingscapaciteit, en de serumferritinespiegel bepaald en de transferrineverzadiging berekend.(9)

Interpretatie

De gecombineerde bepaling van serumijzer, transferrine, transferrinesaturatie en serumferritine verschaft een simpele en betrouwbare eerste vaststelling van de hoeveelheid en verdeling van het ijzer in het lichaam.(102)

Deze richtlijn concentreert zich op HFE-gerelateerde HH. Andere ziektebeelden die eveneens gepaard gaan met teveel aan ijzer en/of afwijkende serumijzerparameters dienen fenotypisch zoveel mogelijk te worden uitgesloten, alvorens genetisch te gaan testen voor HFE-gerelateerde HH. Bij hyperferritinemie en/of verhoogde TSAT moeten verworven oorzaken worden uitgesloten (tabel 2.1), waaronder anemieën met teveel aan ijzer, het hyperferritinemie cataract syndroom (HHCS), leverziekten en de combinatie van aandoeningen die het metabool syndroom vormen.(95, 97-101, 104)

Een normale of licht verhoogde TSAT in combinatie met een verhoogd serumferritine kan suggestief zijn voor HHCS, aceruloplasminemie of ferroportineziekte. Tevoren dient uiteraard een secundaire acutefasereactie en aandoeningen die met het metabool syndroom samenhangen te zijn uitgesloten. (7, 104)

Als secundaire oorzaken zijn uitgesloten, moet diagnostiek van erfelijke oorzaken van HH worden overwogen.

Conclusies

Geen gradering	Een transferrinesaturatie van > 45% heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van de aanleg voor HFE-hereditaire hemochromatose, maar dit afkappunt is niet zonder meer een goede maat voor klinische ziekte. Adams, 2000; Phatak, 1998; Ryan, 2002(57, 83, 105, 106)
----------------	--

Geen gradering	De variatie van de transferrinesaturatie binnen een dag is in de algemene populatie groot, maar bij patiënten met HH is de transferrinesaturatie door de dag heen steeds verhoogd. Om deze reden hoeft bloedafname niet per se nuchter plaats te vinden. Edwards, 1989; Olssen, 1984; Witte, 1996(75, 77, 106, 107)
----------------	--

Geen gradering	Een verhoogde TSAT is de meest gevoelige laboratoriumparameter voor de identificatie van de aanleg voor parenchymaal teveel aan ijzer en de daarmee samenhangende symptomen.
----------------	--

Geen gradering	Het is niet bekend of een chronisch (sterk) verhoogde TSAT bij een normale ferritineconcentratie schadelijke gevolgen kan hebben.
----------------	---

Geen gradering	Een combinatie van verhoogde TSAT en hyperferritinemie kan duiden op parenchymaal (hepatocytair en dus toxisch) teveel aan ijzer.
----------------	---

Geen gradering	Een niet verhoogde TSAT in combinatie met hyperferritinemie is een indicatie voor teveel aan ijzer in het RES, waardoor de toxiciteit van het teveel aan ijzer wordt beperkt. Daarnaast zorgt teveel aan ijzer in het RES voor een sterkere verhoging van het serumferritine. Kortom als bij een patiënt de TSAT binnen de referentiewaarden ligt en het ferritine erboven, overschat het serumferritine (SF) de hoeveelheid lichaamsijzer en de schadelijkheid daarvan ten opzichte van een patiënt met dezelfde verhoogde ferritineconcentratie en een verhoogde TSAT.
----------------	--

Geen gradering	In Nederland is geen draagvlak voor gebruik van de Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC).
----------------	--

829

	Mening van de werkgroep
--	-------------------------

830

Geen gradering	De klinische informatie met betrekking tot hemochromatose is voor Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) en transferrinesaturatie (TSAT) gelijk. Adams, 2000(83)
----------------	---

831

Geen gradering	De ferritineconcentratie in het serum wordt niet alleen beïnvloed door de hoeveelheid lichaamsijzer. Cavill, 1986; Halliday, 1984(78, 96, 108)
----------------	---

832

Geen gradering	Door het ontbreken van prospectieve studies naar de discriminerende waarde van de ferritinespiegel voor de diagnose van HH en door de interlaboratoriumvariatie van ferritine is het niet doenlijk om een eenduidige afkapwaarde voor ferritine aan te geven.
----------------	---

833

Aanbeveling

Geen gradering	Voor het optimaal beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd zowel de ijzerverzadingsfractie – of wel de TSAT – als ook het serumferritine te bepalen. Om de TSAT te berekenen moet zowel de serumijzer- en transferrinespiegel worden bepaald. Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam. Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegewogen worden. Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van HFE-gerelateerde HH wordt een transferrinesaturatie van > 45 % aangehouden. Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen laboratorium. Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde bepaling nuchter worden gedaan.
----------------	--

834

4.3. Genetisch onderzoek

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Achtergrond

De ziekte 'idiopathische' hemochromatose veranderde in 'hereditaire' hemochromatose (HH) met de waarneming, rond 1975, dat de aandoening opvallend frequent voorkwam bij broers en zussen van patiënten en bij kinderen uit consanguïne huwelijken. Tevens bleek uit segregatieanalyse van stambomen dat de ziekte autosomaal recessief overerft. Genetisch onderzoek bij patiënten met biochemische of klinische verdenking op HH werd pas mogelijk met de ontdekking, door Michel Simon en medewerkers, dat hemochromatose geassocieerd was met HLA serotype A3. In een Deense studie bij HH patiënten was het relatieve risico (in vergelijking met een normale populatie) op HLA-A3 10,9 en op HLA-B7 4,1. Bij patiënten met een klinisch kennelijk homozygote vorm van HH werden daarna vele verschillende HLA haplotypen waargenomen die overigens identiek waren bij 'sibs' (broers en zussen) die eveneens klinische of biochemische expressie van teveel aan ijzer hadden. HLA typering had derhalve geen betekenis voor de diagnostiek van HH bij patiënten maar wel bij familieonderzoek. Daarbij bleek overigens dat er grote verschillen bestonden in de fenotypische expressie van HH, zelfs bij personen met dezelfde HLA haplotypen.(109, 110)

Genetisch onderzoek als een zinvolle aanvulling van de diagnostiek bij ijzerstapeling werd pas mogelijk na isolatie van een met hemochromatose geassocieerd gen (HFE) in 1996.(3) Bij patiënten met de kenmerken van HH bleek een mutatie van het HFE-gen te bestaan die resulteerde in een 845G→A verandering (van cysteïne naar tyrosine bij residu 282 van het HFE-eiwit): de C282Y mutatie. Dit genotype werd bij 52-100% van de patiënten met het fenotype van HH gevonden.(4, 111, 112) Van de niet-C282Y homozygote patiënten was een aantal compound heterozygoot voor C282Y en een tweede HFE mutatie, n.l. met een 187C→G verandering, resulterend in een H63D mutatie.(113) Overigens wordt compound heterozygotie tegenwoordig eerder als risicofactor beschouwd dan als genetische aanleg.(114) De prevalentie van de H63D-mutatie is hoog in populaties van Noord-Europese afkomst (ongeveer 20%), terwijl de C282Y prevalentie in deze populaties ongeveer 10% is. Bij C282Y heterozygoten en H63D homozygoten wordt doorgaans geen teveel aan ijzer gevonden. Naast genoemde HFE-mutaties worden sporadisch nog andere pathologische mutaties gevonden in het HFE-gen.

De afgelopen jaren is gebleken dat mutaties in een aantal andere genen verantwoordelijk zijn voor de non-HFE vormen van HH. Het betreft eiwitten die een rol spelen als ijzertransporter of ijzersensor zoals transferrine-receptor-2 (TfR2), hemojuveline (HJV), hepcidine (HAMP), ferroportine (FPN) en recentelijk BMP6.(24, 115) De genetische afwijkingen die leiden tot HH zijn hierdoor behoorlijk gecompliceerd geworden (zie tabel 2.1).

Uitgangsvraag

Wat is de indicatie voor genetisch onderzoek? Wanneer, welke genen, door wie, welke mutaties, welke volgorde? Hoe moet genetisch onderzoek worden geïnterpreteerd?

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de plaatsbepaling van genetisch onderzoek zijn vier overwegingen van belang: (i) bij alle vormen van HH bestaat de behandeling uit aderlatingen, (ii) momenteel is alleen diagnostiek van HFE mutaties algemeen beschikbaar, (iii) voor het bij HH obligate familieonderzoek moeten de mutaties van de proband bekend zijn en (iv) indien bij mensen met slechts geringe biochemische tekenen van teveel aan ijzer homozygotie voor de C282Y mutatie gevonden wordt, zal dat richting geven aan de planning van toekomstige controles.

Hoewel strikt genomen klinische en biochemische parameters bepalend zijn voor al dan niet instellen van behandeling met aderlatingen, zal onderzoek naar mutaties van het HFE-gen, op grond van bovenstaande overwegingen, moeten plaatsvinden bij alle patiënten met de combinatie van een verhoogde transferrinesaturatie, boven 45%, en een verhoogd ferritine (zie 4.2). Indien onderzoek plaatsvindt op jeugdige leeftijd of bij vrouwen die nog menstrueren, dan kan het ferritine nog laag zijn maar met kans op een aanzienlijke stijging in een volgende levensfase.

Een derde mutatie S65C, met een lage allelifrequentie van 1,6-2,0% heeft een klein maar consistent effect op de ijzerparameters in combinatie met de C282Y.(15, 116, 117) Tot nu toe zijn er echter geen overtuigende

883 bewijzen dat S65C is geassocieerd met HH. Dit tezamen met de lage allelfrequentie maakt dat er onvol-
 884 doende argumenten zijn om ook voor S65C te testen om de aanwezigheid van HH te bevestigen.(114)

885 Alleen de interpretatie van onderzoek naar de veel voorkomende mutaties van het HFE-gen wordt hier be-
 886 sproken.

887 De mogelijkheden zijn: (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) homozygoot voor C282Y, (iv) hete-
 888 rozygoot voor H63D, (v) homozygoot voor H63D, (vi) compound heterozygoot voor C282Y/H63D.

889 Alleen de bevinding (iii) past bij HH type 1. Andere afwegingen bij het inzetten van vervolgdagnostiek zoals
 890 aanvullend DNA onderzoek, leverbiopsie, lever MRI worden besproken onder hoofdstuk 4.5, 4.6 en 4.7.

891 Conclusies

Geen gradering	Homozygotie voor de C282Y mutatie van het HFE-gen is bewijzend voor de aanleg voor de ziekte HH, maar geeft geen indicatie of er ook teveel aan ijzer zal optreden en kan de ernst van teveel aan ijzer en weefschade niet voorspellen.
----------------	---

892 Van bewijs naar aanbeveling

893 De allelfrequentie van de bekende HFE-mutaties is zeer laag bij niet-kaukasiërs. Derhalve is onderzoek naar
 894 C282Y- en H63D-mutaties niet zinvol bij patiënten in deze groep. Andere mutaties in het HFE-gen en mutaties
 895 in andere genen die betrokken zijn bij hemochromatose komen niet exclusief bij kaukasiërs voor.

896 Het wordt geadviseerd om DNA-onderzoek van patiënten met vermoeden van HH type 1 (voor zeldzame mu-
 897 taties) en type 2-4 te laten uitvoeren in formele expertise centra (in Nederland is dit het Radboudumc exper-
 898 tise centrum zeldzame aandoeningen van de ijzerstofwisseling dat onderdeel is van het Europese reference
 899 netwerk (ERN) EuroBloodNet (<https://www.eurobloodnet.eu/subnetworks.php>; <https://www.radboudumc.nl/expertisecentra/ijzerstofwisselingsziekten>). Websites voor aanvragen van genanalyse: <http://www.radboud-iron-center.com/diagnostics/dna-diagnostics/> of <https://order.radboudumc.nl/genetics>. (zie ook 4.7 Diagnostisch vervolgonderzoek)

903 Aanbeveling

Geen gradering	Onderzoek van HFE-mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van kaukasische afkomst) met verhoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten. Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) compound heterozygotie (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D: zie flowchart. (*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D) Zie flowchart diagnostiek
----------------	--

904

4.4. Compound heterozygotie en teveel aan ijzer

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Wanneer DNA analyse wordt gedaan naar hereditaire hemochromatose is een aantal uitslagen mogelijk: homozygotie voor wildtype (allel zonder mutatie), C282Y of H63D; heterozygotie wildtype/C282Y of wildtype/H63D of C282Y/H63D. Met name deze laatste variant C282Y/H63D, ook wel compound heterozygotie genoemd, geeft aanleiding tot discussie.

Een groot deel van de Nederlandse bevolking (1-3%) is compound heterozygoot C282Y/H63D. Vanuit het oogpunt van gezondheidszorg en preventie is het van groot belang om te bepalen of deze personen een significant verhoogd morbiditeitsrisico hebben. Vervolgens is de vraag of dit risico groot genoeg is om familieonderzoek naar compound heterozygoten te rechtvaardigen.

Uitgangsvraag 3

Is compound heterozygotie (Cys282Y en H63D) in het HFE gen voldoende om goed gedocumenteerd teveel aan ijzer te kunnen verklaren?

Is compound heterozygotie een verklaring voor teveel aan ijzer?

- | | |
|---|---|
| P | Patiënten met vastgesteld teveel aan ijzer |
| I | Positieve test compound heterozygotie in HFE gen |
| C | Negatieve test compound heterozygotie in HFE gen |
| O | Diagnose hereditaire hemochromatose |
| P | Patiënten compound heterozygoot |
| I | - |
| C | Patiënten wildtype |
| O | Teveel aan ijzer |
| P | Patiënten met teveel aan ijzer |
| I | - |
| C | Patiënten zonder teveel aan ijzer |
| O | Gen onderzoek met als uitslag compound heterozygoot |

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

Resultaten

Beschrijving studies

Van 23 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd.(118-140) Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

Neghina et al. publiceerden een systematische review met meta-analyses.(134) Studies die over dezelfde uitgangsvraag gingen en al dan niet opgenomen waren in de review van Neghina et al. zijn na bestudering van de volledige tekst van de artikelen geëxcludeerd.(118-121, 123, 125, 127-130, 132, 133, 136-140). Ook bleek een aantal artikelen bij bestudering van de volledige tekst van het artikel niet aan te sluiten bij de uitgangsvraag.(122, 124, 131, 135)

Uiteindelijk bleven alleen de systematische review van Neghina et al. en het artikel van Gurrin et al. over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(126, 134)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De review van Neghina et al. kent een goede search- en selectiestrategie, maar een kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies ontbreekt. Er zijn daarom twijfels over de kans op vertekening en bovendien is er waarschijnlijk sprake van indirect bewijs, omdat er studies zijn geïncludeerd met niet-kaukasische populaties. Ook is er sprake van grote heterogeniteit in de meta-analyses en van forse imprecisie.(134) De studie van Gurrin et al. kent een lange follow-up, maar geen vergelijking met gezonde volwassenen zonder genmutatie, hetgeen de interpretatie beperkt maakt.(126)

Inhoudelijk resultaat

In de systematische review van Neghina et al. zijn 43 patiënt-controle onderzoeken opgenomen met in totaal 9.986 patiënten met verdenking teveel aan ijzer (verhoogde serum ijzermarkers, of verhoogde serum ijzer-markers geassocieerd met verhoogde lever ijzer index en/of andere verhoogde ijzerwaarden in leverbiopsie, of flebotomie, bij afwezigheid van andere oorzaken) en 25.492 controles aanwezig.(134) Hierin werden de volgende associaties gevonden:

Tabel 4.1. Associatie tussen genotypen en vermoeden van of bevestigd teveel aan ijzer(134)

Genotype	Associatie met vermoeden van teveel aan ijzer (OR (95%BI))	Associatie met bewezen teveel aan ijzer (OR (95%BI))
C282Y homozygoot	289,1 (45,7-1830,1)	1297,7 (796,7-2114,2)
C282Y/H63D	15,5 (5,7-42,1)	42,0 (26,6-66,2)
C282Y/WT	2,7 (1,1-6,4)	5,4 (3,7-8,0)
H63D/H63D	3,3 (1,0-10,8)	7,3 (4,7-11,5)

Gurrin et al. gebruikten data uit een groot Australisch prospectief cohortonderzoek. Uit de data selecteerden zij patiënten met compound heterozygotie en HFE wild-type. In de tekst van het artikel beschrijven de auteurs dat zij ook vergelijken met een selectie uit de normale bevolking, maar die gegevens staan in het artikel niet beschreven. De follow-up van het onderzoek is 12 jaar, waarbij baseline en follow-up vergeleken worden voor wat betreft serumferritinewaarden en transferrinesaturatie. Deze blijken gedurende de follow-up niet significant te wijzigen, behalve voor vrouwen die bij baseline premenopauzaal en bij follow-up postmenopauzaal waren; bij hen steeg de serumferritineconcentratie. Uiting van ziekte (bijvoorbeeld artritis, vermoeidheid en leveraandoeningen) verschilde niet significant tussen compound heterozygoten en wild-type. Slechts bij één patiënt was sprake van gedocumenteerd teveel aan ijzer.(126)

Conclusie

ZEER LAAG	Er is onvoldoende bewijs dat compound heterozygotie leidt tot klinisch relevant teveel aan ijzer. <i>Neghina, 2011 (134); Gurrin, 2009 (126)</i>
--------------	---

Van bewijs naar aanbeveling

Diverse studies laten zien dat er een licht verhoogd risico is voor compound heterozygoten op teveel aan ijzer.

Het is echter onduidelijk hoeveel patiënten gebaat zouden zijn bij vroegdiagnostiek en welke winst er precies voor hen te behalen is. Hierbij speelt een rol dat, anders dan bij de C282Y homozygoten, andere factoren zoals metabool syndroom en alcoholgebruik een belangrijkere rol spelen bij het ontstaan van klachten. Compound heterozygotie lijkt een geringe risicofactor te zijn voor klinische HH. Hoewel precieze getalsmatige berekening niet mogelijk is zouden zeer veel onderzoeken moeten worden verricht, waaronder relatief duur genetisch onderzoek, om relatief beperkte morbiditeit te voorkomen. Tevens is de vraag in hoeverre de morbiditeit in deze subgroep echt te voorkomen is aangezien er meestal sprake is van genoemde comorbiditeit.

Omdat de publicaties die zijn verschenen sinds de vorige versie van de richtlijn laten zien dat compound heterozygotie alleen niet voldoende is om klinische verschijnselen te krijgen, maar dat het ontstaan daarvan afhankelijk is van genoemde andere factoren zoals metabool syndroom en alcoholgebruik, wordt er nu geen advies meer gegeven om eerste graadsverwanten genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van compound heterozygotie.

988 In een recente richtlijn van de Europese Molecular Quality Network (EMQN) wordt geen duidelijk advies gege-
989 ven over wel of niet screenen van eerstegraads verwanten van C282Y/H63D compound heterozygoten.(114)

990 **Aanbeveling**

Sterk	Wanneer een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek naar deze mutaties geadviseerd.
-------	--

991

ter informatie

4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvraag

Wanneer is een leverbiopsie nodig om de diagnose te stellen en hoe dient deze te worden geïnterpreteerd?

Wetenschappelijke onderbouwing

De diagnostiek van HH is relatief eenvoudig, betrouwbaar en weinig invasief op basis van biochemisch en genetisch onderzoek. Een leverbiopsie daarentegen kan gepaard gaan met complicaties, en heeft daarom in principe geen plaats in de diagnostiek van HH. Uitsluitend indien aan de diagnose wordt getwijfeld, zoals bij een gecombineerde klinische etiologie bij presentatie van de patiënt kan een leverbiopsie een plaats hebben. (11, 141-143) Wel wordt HH incidenteel vastgesteld indien in een leverbiopsie als toevallsbevinding een hepatocellulair patroon van teveel aan ijzer wordt gevonden.

Lokalisatie van aankleuring in vooral de hepatocyten heeft een matige positief voorspellende waarde voor het stellen van de diagnose HH. (144) Een reticulo-endotheliaal patroon voorspelt echter de afwezigheid van HH betrouwbaar. (144)

Bij patiënten met HH kan een biopsie van de lever worden genomen om de hoeveelheid opgeslagen ijzer te bepalen en om de mate van leverschade vast te stellen. Beide geschieden door een semi-kwantitatieve histochemische kleuring die door een patholoog wordt geëvalueerd. De mate van teveel aan ijzer in de lever wordt bepaald met een Perlskleuring. De mate van aankleuring is een betrouwbare maat voor de hoeveelheid ijzer en wordt in 4 klassen ingedeeld. (145-147) De gouden standaard voor de ijzerbepaling in de lever, de droog-ijzerbepaling heeft als nadeel in vergelijking met de Perlskleuring dat het niet met een naaldbiopsie kan worden gedaan. Er is meer materiaal voor nodig.

De belangrijkste vorm van leverschade bij HH is levercirrose. Levercirrose kan op basis van klinische en serologische parameters (serumferritine) worden vastgesteld met een sensitiviteit van 100%, echter de specificiteit is ongeveer 70%. (148-151) Levercirrose wordt voorafgegaan door een in de tijd toenemende fibrose. De mate van fibrose wordt in een leverbiopsie bepaald door een histochemische kleuring op collageen (bij voorkeur van Giesson) die semi-kwantitatief wordt afgelezen door een patholoog. Een biopsie heeft bij voorkeur minimaal 10 portadriehoekjes. Er is geen alternatief voor een leverbiopsie voor de bepaling van de mate van fibrose. Wel zijn er algoritmes (inclusief fibroscan) in ontwikkeling, die echter nog onvoldoende zijn gevalideerd.

Aangezien de kans op ernstige leverschade minder dan 1% is bij een serumferritine van minder dan 1000 µg/l is pas vanaf dat niveau een leverbiopsie relevant voor stadiëring van de leverziekte. (150, 151) De ernst van leverenzymstoornissen speelt geen rol bij de indicatie voor een leverbiopsie.

Conclusies

Geen gradering	De leverbiopsie is zelden nodig om een diagnose HH te bevestigen. Chapman, 1994; George, 1996; Moodie, 2002; Powell, 2005 (11, 141-143)
----------------	--

Geen gradering	De leverbiopsie is geschikt om de mate van leverschade vast te stellen (mate van fibrose/cirrose). De fibroscan is een non-invasieve manier om leverschade vast te stellen. De fibroscan is echter niet gevalideerd voor hereditaire hemochromatose.
----------------	--

Aanbeveling

Geen gradering	Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH. Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.
----------------	---

4.6. IJzer in de lever: MRI

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvraag

Is er een plaats voor MRI in de diagnostiek van HFE-gerelateerde HH?

Hoe dient het MRI-onderzoek te worden uitgevoerd?

Overwegingen

De precieze rol van MRI naar de diagnostiek van hereditaire hemochromatose blijft onduidelijk. Er is door verschillende richtlijnen en auteurs geen eenduidige consensus over het gebruik van MRI in de diagnostiek naar hereditaire hemochromatose.(106, 152-154)

Dit lijkt mede ingegeven doordat de MRI ook (mild) verhoogde leverijzerconcentraties kan geven door andere oorzaken dan HH, zoals bij steatose, hepatitis, overmatig alcoholgebruik en secundaire hemochromatose.

Als toepassing van het gebruik van MRI worden in de literatuur onder andere genoemd:

- Als aanvullende diagnostiek bij een hoog ferritine en een TSAT >45% maar een negatieve genetische test;
- Als aanvullende diagnostiek bij een TSAT <45%;
- Ter bevestiging van de diagnose;
- Ter kwantificatie van de ernst;
- Voor meting van het effect van therapie.(106, 152-154)

MRI is een geschikte methode om het ijzergehalte van de lever op een non-invasieve manier te bepalen (144-149). Het bestaan en de ernst van eventueel bijkomende fibrose en cirrose van het leverparenchym kunnen niet met MRI worden vastgesteld (145). Een andere beperking van MRI is dat niet alleen ijzer in de hepatocyt wordt gemeten, maar ook in de Kupffercellen. Dit laatste is niet indicatief voor hereditaire hemochromatose. Idealiter wordt ook de hoeveelheid ijzer in de milt bepaald als maat voor ijzerload in het reticulo-endotheliale systeem.

Er bestaan verschillende methoden om met MRI een leverijzerconcentratie te bepalen. Deze methoden zijn hoofdzakelijk gebaseerd op signaal intensiteits ratio's (SIR) of relaxometrie. De zogenaamde SIR methoden zijn gebaseerd op een ratio van de signaalintensiteit tussen de lever en structuren welke geen ijzerstapeling laten zien, zoals de paraspinale spieren.

Relaxometrie methoden zijn gebaseerd op de verkorting van de T2 tijden door het paramagnetische effect van ijzer waarbij ijzer een verlaagde signaalintensiteit geeft.(155) Voordelen zijn een hoge correlatie tussen gemeten waarden en leverbiopsieën. Een ander voordeel is dat de techniek toepasbaar is op andere organen zoals het hart en de milt. Belangrijke nadelen zijn dat er geen eenduidige consensus is over het gebruikte MRI protocol en de data-analyse. Daarbij kunnen deze protocollen niet op alle MRI apparaten toegepast worden en is de meer geavanceerde data-analyse niet altijd voorhanden.

De methode van Rennes is de meest gebruikte methode en online beschikbaar (https://imaged.med.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php). Op de website worden software en MRI protocollen beschikbaar gesteld om gebruik te kunnen maken van de relaxometrie methode welke de voorkeur heeft. Ook is er een online calculator voor de SIR-methode. Deze SIR-methode is gestandaardiseerd, reproduceerbaar en breed toepasbaar in vrijwel elk ziekenhuis. Nadelen zijn dat sommige studies laten zien dat er een overschatting lijkt van de leverijzerconcentratie bij met name lagere waarden. Verder kunnen waarden tot maximaal 350 µmol/g (20 mg/g) gemeten worden.(156, 157)

Conclusies

Geen
gradering

Met MRI kan op non-invasieve wijze, een ijzerbepaling van de lever worden verkregen.
Alustiza, 2004; Gandon, 1994; Gandon, 2004(158-160)

Van bewijs naar aanbeveling

De leden van de werkgroep zijn van mening dat er een beperkte rol voor de MRI is in de diagnostiek naar hereditaire hemochromatose. Een MRI kan overwogen worden indien er na initiële HFE-diagnostiek geen verklaring gevonden wordt voor het persisterend verhoogde ferritine (zie [flowchart](#)).

Aanbeveling

Geen gradering	Een schatting van de hoeveelheid ijzer in de lever door middel van MRI kan overwogen worden bij patiënten met biochemische criteria voor een teveel aan ijzer, die bij DNA onderzoek geen HH hebben én geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose, leverziekte). Ter bepaling van het ijzergehalte zijn een tweetal methoden beschikbaar waarbij de website van Rennes (https://imageded.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php) beide methoden gratis aanbiedt en waarbij de relaxometriemethode als voorkeursmethode door de website wordt geadviseerd. De richtlijnwerkgroep erkent de voordelen van de T2-relaxometrie, maar onthoudt zich een specifieke voorkeur voor een bepaalde MRI-techniek, aangezien hier geen literatuuronderzoek naar verricht is.
----------------	--

4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Bij een toenemend aantal patiënten worden bij het onderzoek naar de ijzerstatus afwijkende, verhoogde uitslagen gezien. Het is in de praktijk niet altijd meteen vast te stellen of deze uitslagen secundair zijn aan andere ziekten/aandoeningen, dan wel bij een vorm van teveel aan ijzer passen.

Alvorens de diagnostiek naar hereditaire hemochromatose in te zetten, moeten aandoeningen als metabool syndroom, hematologische ziekten, hepatitis e.d. als mogelijke oorzaak voor de gevonden afwijkingen worden uitgesloten. Bij een transferrinesaturatie van meer dan 45 procent en een serumferritine spiegel boven de referentiewaarde geldend in het betreffende ziekenhuis, wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose aanbevolen.

Hieronder wordt verstaan: aanvullend DNA-onderzoek door middel van sequencing van het gehele HFE-gen en de genen betrokken bij HH types 2-4. Daarnaast zijn er recent enkele genen ontdekt zoals het eerder genoemde BMP6 (hoofdstuk 4.3) die ook worden onderzocht. Dit onderzoek wordt aangeduid met de term 'panel hemochromatose (HFE, HFE2, HAMP, TFR2, SLC40A1, BMP6, FTL, IRE-FTH1)' en wordt aangeboden in het expertisecentrum ijzerstofwisselingsziekten, in Nijmegen, stichting klinisch genetisch centrum Nijmegen, Radboudumc UMC. Indien ook dit geen diagnose oplevert kan in overleg met het expertisecentrum nog vervolgonderzoek worden verricht door middel van diagnostische whole exome sequencing (WES), eventueel gevolgd door research WES, waarbij met informed consent van de patiënt naar het hele exoom wordt gekeken. Websites: <http://www.radboud-ironcenter.com/diagnostics/dna-diagnostics/> of <https://order.radboudumc.nl/genetics>.

Uitgangsvraag 1

Welk diagnostisch vervolgonderzoek (diagnostisch aderlaten, specifiek genetisch onderzoek, MRI als tussenstap) is geïndiceerd wanneer bij een klinische verdenking hereditaire hemochromatose DNA onderzoek (HFE, exon 2 of 4) geen verklaring heeft opgeleverd?

P Patiënten met klinische verdenking HH, na DNA-onderzoek

I Diagnostisch aderlaten

Aanvullend genetisch onderzoek

MRI

C -

O Diagnostische accuratesse

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

Resultaten

Beschrijving studies

Van 16 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd.(157, 158, 161-174) Na bespreking van de conceptteksten in de werkgroep werd nog een recent artikel toegevoegd.(175) Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

Eén artikel, dat door de auteurs als systematisch onderzoek wordt bestempeld, bleek niet-systematisch onderzoek te betreffen, en is daarom alsnog geëxcludeerd.(174) Eén artikel over het vergelijken van een magnetische ijzer detector susceptometer met MRI voor het kwantificeren van ijzerstapeling is eveneens bij lezing van de volledige tekst geëxcludeerd, omdat dit niet relevant is voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.(167) De systematische review van Bryant et al. uit 2009 en die van Cooper uit 2008 bleken gebaseerd te zijn op dezelfde gegevens als de review van Bryant et al. uit 2008 en zijn daarom afgevalen.(163, 165)

Een artikel van Gallego et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst te gaan over de epidemiologie van hereditaire hemochromatose bij verschillende genotypen, maar geeft geen informatie over de diagnosestelling en valt daarom af.(166) Een artikel over het voorspellen van de waarschijnlijkheid van C282Y homozygotie op basis van transferrine saturatie en ferritineconcentratie sluit eveneens niet aan bij de uitgangsvraag en is geëxcludeerd na bestudering van de volledige tekst van het artikel.(170) Het artikel van Cherfane et al. gaat over misdiagnose op basis van verhoogde ijzerwaarden en sluit niet aan bij de voor deze uitgangsvraag voorgestelde diagnostische interventies.(164) Het artikel van Przygodzki et al. gaat over de diagnostische waarde van leverbiopsen; een diagnostische methode die bij voorkeur niet wordt toegepast. (171)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 9 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(157, 158, 161, 162, 168, 169, 172, 173, 175). Deze artikelen kunnen onderverdeeld worden in twee thema's, die afzonderlijk zullen worden behandeld:

- MRI: 6 artikelen(157, 158, 169, 172, 173, 175)
- Specifiek genetisch onderzoek: 3 artikelen(161, 162, 168)

Over de diagnostische accuratesse van diagnostisch aderlaten voor het stellen van de definitieve diagnose hereditaire hemochromatose werd geen evidence gevonden.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

MRI

De kwaliteit van de evidence is zeer laag. De zes artikelen bevatten alle een grote kans op vertekening van de resultaten. Ook zijn er problemen met de generaliseerbaarheid van de resultaten. Zo zijn de deelnemers aan de studies van Alustiza et al., Castiella et al. en Runge et al. niet allemaal patiënten met (verdenking) hemochromatose.(157, 158, 175) En ook bevatten veel studies patiënten uit een niet-kaukasische populatie, waarmee ze mogelijk niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie.(157, 158, 172, 173) Ook in de systematische review van Sarigianni et al. zijn niet alleen patiënten met (verdenking) hemochromatose opgenomen.(172) Er is dus sprake van indirect bewijs. Vanwege onvergelijkbaarheid van de studies is het niet mogelijk om een meta-analyse van de resultaten te maken.

Aanvullend genetisch onderzoek

De kwaliteit van de evidence is zeer laag. De drie artikelen bevatten alle een grote kans op vertekening van de resultaten, bijvoorbeeld omdat er geen sprake is van een vergelijkende studie.(168) Ook zijn er mogelijk problemen met de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de Nederlandse populatie; er is dus sprake van indirect bewijs.(161) Ook is er sprake van beperkte beschrijving van methoden en resultaten, zodat de betrouwbaarheid van het onderzoek moeilijk in te schatten is.(162) Aanvullend sequencing onderzoek van het gehele HFE gen en genen betrokken bij HH types 2-4 zoals gepubliceerd na de literatuursearch kan alsnog een genetische diagnose opleveren en heeft in die gevallen vanzelfsprekend een hogere kwaliteit van bewijs. (16)

Inhoudelijk resultaat

MRI

Het onderzoek van Alustiza et al. onder 112 patiënten laat zien dat dat met behulp van MRI-onderzoek de diagnose HH gesteld kan worden, wanneer vergeleken wordt met een leverbiops (waarbij in dit artikel de leverijzerconcentratie leidend is voor het stellen van de diagnose HH). Bij een afkapwaarde van de leverijzerconcentratie van 85 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 86% en de specificiteit 100%. Bij een afkapwaarde van 40 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 81%.(158) Ook het onderzoek van Castiella et al. onder 171 patiënten laat zien dat MRI van waarde kan zijn voor het stellen van de diagnose HH. Bij een afkapwaarde van 170 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 69% en de specificiteit 100%; bij een afkapwaarde van 60 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 75%. De auteurs geven hierbij aan dat de Rennes methode die zij gebruikt hebben de neiging heeft tot overschatting van het teveel aan ijzer.(157) De studie van Kreftenberg et al. onder 23 patiënten waarin MRI met een biops werd vergeleken heeft als resultaat een correlatie van 0,929. De auteurs geven aan dat kwantitatieve beoordeling alleen mogelijk is bij ernstige teveel aan ijzer in de lever en zij concluderen dat een biops nodig blijft.(169) Sarigianni et al publiceerden een systematische review over de diagnostische accuratesse van MRI om teveel aan ijzer in de lever te bepalen bij

ondermeer patiënten met hereditaire hemochromatose. Ook in deze review bleek meta-analyse van de resultaten niet mogelijk vanwege heterogeniteit van de data. De gevonden sensitiviteit varieerde van 0,00 tot 1,00 (mediaan 0,94) en de gevonden specificiteit van 0,50 tot 1,00 (mediaan 0,89). Ook deze auteurs concluderen dat er sprake is van zwak bewijs.(172) Het onderzoek van St. Pierre et al. ten slotte bepaalde de diagnostische accuratesse van MRI bij 105 patiënten in vergelijking met een leverbiopsie. Ook in deze studie werden verschillende afkapwaarden geëvalueerd. Bij een drempelwaarde van bijvoorbeeld 1,8 mg/g (32 µmol/g) werd een sensitiviteit van 0,94 en een specificiteit van 1,00 gevonden voor het overschrijden van de bovennormale grens voor leverijzerconcentratie.(173) Het nadien toegevoegde onderzoek van Runge et al. vergeleek drie manieren om middels MRI-onderzoek de leverijzerconcentratie te bepalen.(175) In dit retrospectieve onderzoek werden 114 patiënten geïnccludeerd die MRI-onderzoek naar bepaling van de leverijzerconcentratie ondergingen, van wie 12% met de indicatie hemochromatose. De auteurs concluderen dat de R2*-bepaling de methode van eerste keus is, vanwege de grote diagnostische accuratesse en de goede uitvoerbaarheid.

Specifiek genetisch onderzoek

Bryant et al. publiceerden een systematische review waarmee zij de klinische validiteit en bruikbaarheid van genetisch onderzoek voor de diagnostiek van hereditaire hemochromatose hebben geëvalueerd. In dit onderzoek werden 11 patiënt-controle onderzoeken geïnccludeerd met in totaal 1518 patiënten en 2119 controles, waarbij DNA-onderzoek met 'diagnostiek op andere wijze' (niet duidelijk omschreven) werd vergeleken en de definitie van HH varieerde. De auteurs vonden een sensitiviteit die varieert van 72% tot 100% en een specificiteit die varieert van 99% tot 100%. Er zijn in deze studie geen gegevens gevonden over de klinische bruikbaarheid van de test (ten aanzien van bijvoorbeeld morbiditeit en mortaliteit).(162)

Een recenter onderzoek gaat in op de specifieke techniek van het onderzoek, waar bij 212 bloed samples het gebruik van PCR met α -fosforothioaat-gemedieerde primer extensie en colorimetrische bepaling werd vergeleken met 'restriction fragment length polymorphism'. De diagnostische accuratesse voor mutaties is hierbij als volgt: haplotype mutaties: sensitiviteit 0,98 en specificiteit 1,00, en voor de detectie van het fenotype is de sensitiviteit in dit onderzoek 1,00 en de specificiteit ook 1,00.(161) Kingston et al. ten slotte beschreven de resultaten van een niet vergelijkend onderzoek waarbij zij keken naar PCR en analyse met GeneScans van 5327 bloed samples. Zij komen niet met resultaten die deze uitgangsvraag kunnen beantwoorden.(168)

Conclusies

	Het is niet bekend wat de diagnostische accuratesse is van diagnostisch aderlaten bij patiënten met de klinische verdenking HH, voor het stellen van de diagnose HH. <i>Geen evidence beschikbaar</i>
ZEER LAAG	Bij patiënten met hyperferritinemie kan met MRI-onderzoek de leverijzerconcentratie worden gemeten. In de literatuur worden verschillende afkapwaarden met verschillende diagnostische accuratesse besproken. De werkgroep concludeert dat als de uitslag boven de pragmatisch gestelde grens van 100 µmol/g komt, er waarschijnlijk sprake is van teveel aan ijzer. De oorzaak daarvan is daarmee nog niet vastgesteld. <i>Alustiza, 2004; St Pierre, 2005; Castiella, 2011; Kreeftenberg, 2000; Sarigianni, 2015(157, 158, 169, 172, 173)</i>
ZEER LAAG	Aanvullend genetisch onderzoek kan bij sommige patiënten met verdenking op HH op basis van serum ijzerparameters maar zonder verklarende C282Y homozygotie en andere oorzaken voor teveel aan ijzer, bijdragen om de diagnose te stellen. <i>Bryant, 2009(162)</i>

Van bewijs naar aanbeveling

De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

Voor het onderzoek naar de oorzaak bij een patiënt met hyperferritinemie is het volgende [stroomdiagram](#) als hulpmiddel voor de behandelende arts opgesteld.

Hyperferritinemie is niet alleen een uiting van een toegenomen ijzervoorraad, maar kan ook door andere aandoeningen worden veroorzaakt. Een overzicht van de DD staat in tabel 4.2. Bij analyse van hyperferritinemie zullen dus meerdere aandoeningen overwogen moeten worden. De transferrinesaturatie speelt hierbij een belangrijke rol. Als deze <45 % bedraagt, is de kans op teveel aan ijzer door een onderliggende genetische aanleg voor hereditaire hemochromatose nagenoeg uitgesloten. Als er sprake is van een verhoogd ferritine en transferrineverzadiging zonder homozygotie voor de C282Y mutatie, kan worden overwogen om het ferritine en de transferrineverzadiging te volgen in combinatie met leefstijladviezen. Bij een ferritine > 1000 µg/l en geen verklaring op basis van de leefstijl, lijkt het aangewezen om sneller vervolgonderzoek in te zetten. Op proef aderlaten zonder diagnose wordt niet als standaard beleid geadviseerd aangezien er geen bewijs dan wel streefwaardes zijn voor deze setting, terwijl aderlaten wel een medisch invasieve behandeling is.

Bij blijvend verhoogde waarden kan een MRI-onderzoek worden verricht om de leverijzerconcentratie te bepalen. Anders dan bij secundaire hemochromatose waar de MRI wordt gebruikt om te bepalen of er een behandelindicatie is voor de ijzerstapeling, wordt de MRI hier gebruikt om te bepalen of nader onderzoek naar hereditaire hemochromatose gewenst is. Het is niet mogelijk om op basis van evidence concrete afkapwaarden te benoemen. Om de clinicus toch een handvat te geven, zijn navolgend enige suggesties genoemd. Bij waarden < 100 µmol Fe/g droog levergewicht is de kans op een schadelijke overmaat aan ijzer zeer klein. (12, 136) Bij mensen met het metabool syndroom of radiologische afwijkingen voor steatosis hepatis worden deze ijzerwaarden vaak gezien op de MRI. Als de uitslag > 100 µmol Fe/g droog levergewicht bedraagt kan er zeer wel sprake zijn van een schadelijke overmaat aan ijzer en lijkt uitgebreid genetisch onderzoek een logische vervolgstap om te komen tot een diagnose en de daarvoor optimale behandeling. Dit geldt vooral als de nieuwe MRI relaxometrie wordt gebruikt en er daarbij geen aanwijzingen zijn voor steatosis hepatis of ijzerstapeling in de milt.

Er zijn verschillende stroomdiagrammen gepubliceerd waarbij het leverbiopt en de MRI telkens een andere positie krijgen in de diagnostiek. Het leverbiopt is een invasief onderzoek met zeldzame, maar potentieel ernstige complicaties. Het leverbiopt heeft echter als voordeel dat op een directe wijze onderzoek gedaan kan worden naar de verdeling van ijzer in de lever (parenchym- of Kupffercellen), er gekeken kan worden naar andere leverziekten (steatose, auto-immuunhepatitis) en er een uitspraak gedaan kan worden over fibrose/beginnende cirrose. In de praktijk wordt het leverbiopt alleen ingezet bij verdenking op leverschade of een onderliggende leverziekte. De afweging of een MRI of een leverbiopt de juiste stap is, zal per casus afgewogen dienen te worden.

Bij problemen in het diagnostisch onderzoek naar de oorzaak voor een verhoogd ferritine, kan men voor verdere advisering contact opnemen met het [expertisecentrum van het Radboudumc te Nijmegen](#).

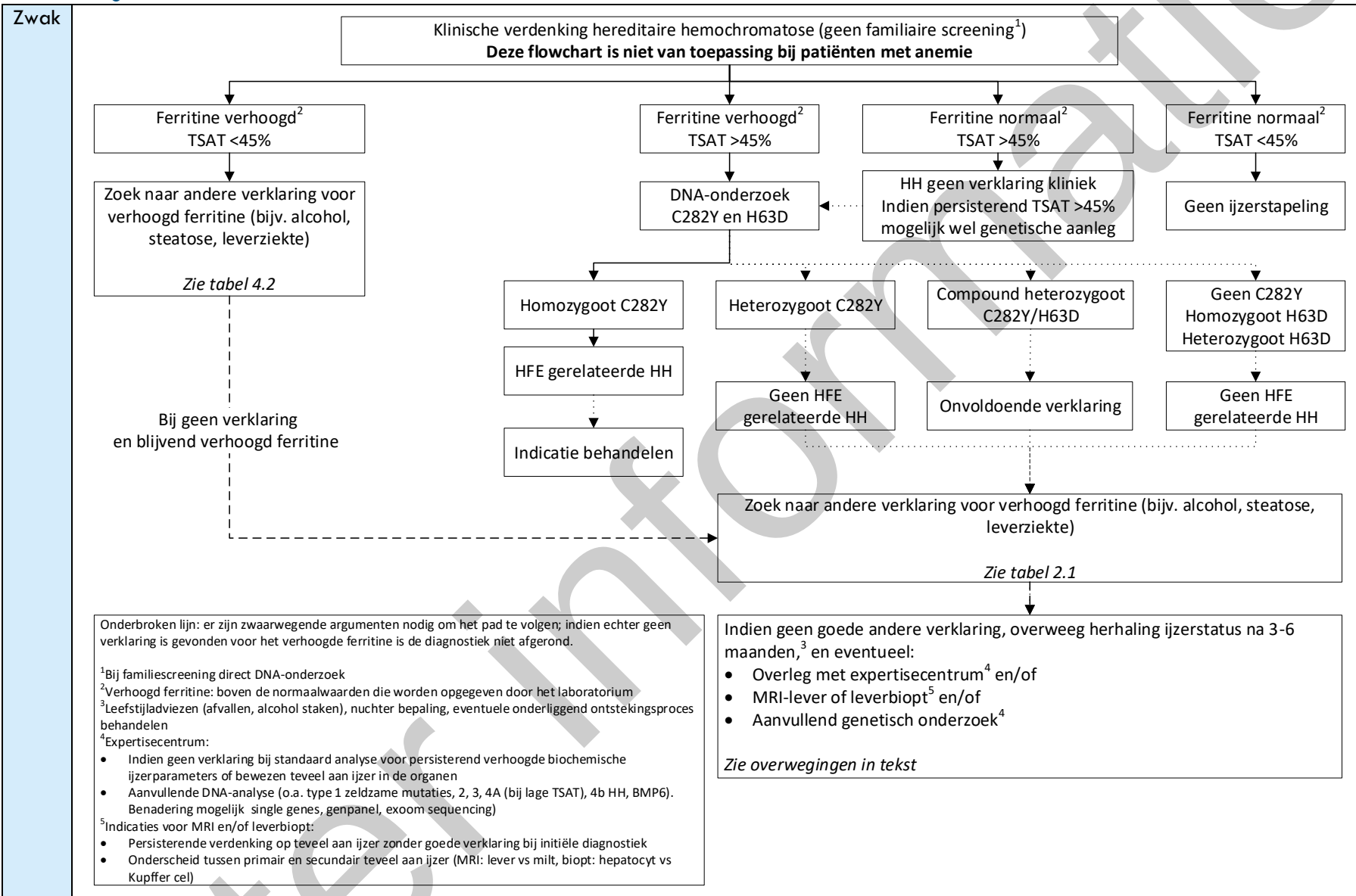
Tabel 4.2. Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TSAT (<45%) (176)

Serumferritine 300 tot 1000 µg/l*
Metabool syndroom/niet-alcoholische leververvetting
Alcohol
Ontstekingsreactie
Maligniteit
M. Gaucher
Serumferritine 1000 tot 5000 µg/l*
Alcoholisch leverlijden
Virale hepatitis
Secundaire ijzerstapeling
Multipole bloedtransfusies
Ineffectieve erytropoëse
Ferroportin Type 4A HH (zeldzaam)
Aceruloplasminemie
Hereditaire hyperferritinemie – cataract syndroom (HHCS)
Serumferritine > 5000 µg/l*
Adult-onset M. Still
HLH/MAS
Fulminant leverlijden

1239 * De afkapwaarden voor serumferritine zijn afkomstig uit het artikel van Beaton(176)

ter informatie

Aanbeveling



Hoofdstuk 5. Behandeling

5.1. Inleiding

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

De behandeling van teveel aan ijzer bestaat uit het onttrekken van ijzer. De mogelijkheden zijn flebotomie, erythrocytaferese of in zeldzame gevallen het gebruik van ijzerbindende chelatoren. Bij hereditaire hemochromatose is flebotomie over het algemeen de standaardbehandeling. Daarnaast kan de opname van ijzer mogelijk worden verminderd door toepassing van leefstijladviezen of gebruik van protonpompremmers. Dit is aditief op de standaardbehandeling met flebotomie. Flebotomie heeft om praktische redenen, geringere kosten en minder bijwerkingen de absolute voorkeur boven ijzerchelatie, die vooral een plaats heeft bij de behandeling van secundaire hemochromatose zoals optreedt bij thalassemieën en andere ijzerstapelende anemieën. Bij patiënten bij wie om cardiovasculaire redenen aderlaten onwenselijk is kan het gebruik van erythrocytaferese of chelatie als alternatief voor het aderlaten worden overwogen.

Over het nut van het onttrekken van ijzer zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Er zijn wel studies die laten zien dat veronderstelde complicaties van teveel aan ijzer deels reversibel zijn (afname leverschade, cardiomyopathie, hypogonadotroop hypogonadisme en glucose-intolerantie) of vertraagd kunnen worden door flebotomie (leverfibrose), hetgeen de zin van ijzeronttrekking ondersteunt.⁽¹⁷⁷⁾ Ook gewrichtsklachten kunnen reversibel zijn, maar veel minder evident. In een op een vragenlijst gebaseerd onderzoek van McDonnell had 43,5% van de respondenten gewrichtsklachten, waarbij verbetering optrad bij 9,2%, terwijl er bij 34% een toename van klachten was ondanks ijzeronttrekking.⁽⁴¹⁾ Het behandelen van hemochromatose met flebotomie kan regressie geven van levercirrose en oesofagusvarices. Milman liet zien dat adequaat met flebotomie behandelde patiënten een significant betere overleving hadden.⁽¹⁷⁸⁾ Dit gold zelfs voor patiënten met cirrose of insulineafhankelijke diabetes mellitus. Niederau et al. hebben patiënten langdurig (mediaan > 14 jaar) gevolgd en vonden een relatie tussen ernst van teveel aan ijzer en overleving.^(179, 180) Een verminderde overleving werd veroorzaakt door levercelcarcinoom, cardiomyopathie, levercirrose en diabetes mellitus.^(60, 178-180)

De intensiteit van behandeling met flebotomie is empirisch bepaald, en bestaat uit een depletiefase van eenmaal per week 450-500 ml. Veelal wordt op geleide van het Hb, het hematocriet en de serumferritineconcentratie besloten wanneer flebotomie kan worden uitgesteld of stopgezet (zie ook paragraaf 5.3). In de onderhoudsfase moet vervolgens met een beperkt aantal behandelingen per jaar worden voorkomen dat de ijzerconcentratie opnieuw stijgt.

In de volgende paragrafen worden de start- en streefwaarden van behandeling besproken, alsmede de indicatie voor erythrocytaferese en leefstijladviezen. Tot slot volgt een paragraaf over de mogelijkheid tot bloeddonatie.

5.2. Starten met aderlaten

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Flebotomie is een veilige behandeling van HH. Echter het bewijs dat dit winst oplevert voor een patiënt wat betreft levensverwachting is eigenlijk alleen geleverd voor mensen met een risico op levercirrose. Er zijn ook studies die aantonen dat flebotomie leidt tot afname van moeheid, serum transaminases concentratie, en huidpigmentatie en daarnaast leidt tot verbetering van het histopathologische stadium van fibrose.(177-179) Een ferritineconcentratie hoger dan 1000 µg/l wordt bij patiënten die homozygoot zijn voor de C282Y variant algemeen beschouwd als een goede risicoschatting voor de ontwikkeling van cirrose en overlijden.(148, 150, 181) (42, 182) Het is in Nederland op dit moment echter gebruikelijk om patiënten met een serum ferritineconcentratie juist boven de bovengrens van het referentiegebied van het eigen laboratorium met flebotomie te laten starten. Mogelijk is er met dit beleid sprake van overbehandeling.

Uitgangsvraag 4

Is er een duidelijke grens aan te geven van ferritine (bij bewezen hemochromatose en los van klachten/schade) waarboven starten met aderlaten geïndiceerd is?

P Patiënten met diagnose hereditaire hemochromatose die nog niet zijn behandeld
I Aderlaten vanaf verschillende afkappunten
C -
O Voorkomen eindorgaanschade (overleving, diabetes mellitus, levercirrose, hartfalen), klachten (bijv. gewrichtsklachten)

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijs gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#). Op verzoek van de werkgroep zijn een paar artikelen, gevonden bij uitgangsvraag 5, toegevoegd. (181, 183-185)

Resultaten

Beschrijving studies

Van 4 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(182, 183, 186, 187)

Het artikel van Ong et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst om een studieprotocol te gaan, waarin wordt beschreven dat de auteurs een multicenter randomized controlled trial gaan uitvoeren door bij patiënten met matig verhoogde serum ferritine symptomen en ziektekenmerken te vergelijken tussen groepen die al dan niet worden behandeld.(187) De resultaten zijn zeer recent gepubliceerd en in de tekst 'van bewijs naar aanbeveling' toegevoegd.(185)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 3 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De resterende studies kennen een grote kans op vertekening. Het eerste onderzoek betreft een niet-vergelijkend onderzoek onder slechts 9 personen en bovendien is het relatief oud.(186) Het tweede onderzoek betreft een retrospectieve analyse van 2 cohortonderzoeken. Deze beide studies kennen een grote kans op vertekening van de resultaten vanwege de opzet van de studie, en bovendien is het niet duidelijk of de studie van Barton tevoren geplande analyses betreft.(182) Ook is er sprake van indirectheid, omdat de patiënten in de geïnccludeerde studies mogelijk niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie.

Inhoudelijk resultaat

De studie van Barton et al. onderzocht voorspellende factoren voor een serum ferritine concentratie > 1000 µg/l en het relatieve risico van teveel aan ijzer op de mortaliteit. In dit onderzoek werden 2 cohortonderzoeken retrospectief geanalyseerd, waarin in totaal 422 C282Y homozygote patiënten met HH behandeld werden met flebotomie. De follow-up van deze cohorten patiënten is niet duidelijk vermeld, maar het staat vast dat ten minste een aantal jaren is teruggekeken. De auteurs rapporteren dat de gemiddelde overleving na de diagnose 13,2 jaar betreft (sd 7,3). Als factoren die onafhankelijk geassocieerd zijn met serum ferritine > 1000 µg/l bij de diagnose benoemen de auteurs de volgende: geslacht, leeftijd, verhoogde serum concentratie ALT/AST, vervette lever, sterke alcoholconsumptie, chronische virushepatitis, cirrose, diabetes en cardiomyopathie. Een serum ferritine concentratie > 1000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden (RR in de ene cohortstudie: 5,4 (95%BI: 2,2-13,1); in de andere cohortstudie 4,9 (95%BI: 1,1-22,0)).(182)

De studie van Bolan et al. betrof een oud, maar prospectief, niet-vergelijkend cohortonderzoek. Bij 9 patiënten, die 61 tot 535 weken werden gevolgd werd onderzocht of MCV als indicator kon worden gebruikt voor de flebotomiebehandeling bij patiënten met hereditaire hemochromatose. De auteurs rapporteren dat de MCV-waarde steeg gedurende de inductiebehandeling, waarna deze stabiel werd. Tijdens de onderhoudsbehandeling werd gericht op een MCV-waarde 5-10% onder de prieflebotomie waarde waarbij het Hb > 13 g/dl bleef. De transferrine saturatie bleef daarmee < 35% en het mediane flebotomie interval was 7,5 weken.(186) De resultaten van dit onderzoek lijken niet zo relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag.

In het onderzoek van Morrison et al. werden klinische en laboratoriumparameters onderzocht met als doel om gevorderde fibrose te voorspellen bij patiënten met HH. In dit onderzoek werden 182 patiënten met HH geïnccludeerd, van wie er 22% fibrose of cirrose had. De auteurs vonden een sterke associatie tussen een serum ferritine concentratie < 1000 µg/l en de afwezigheid van cirrose of fibrose. Er werd geen associatie gevonden tussen cirrose of fibrose en leeftijd bij diagnose, leeftijd, of genotype. Normale serum aminotransferase was wel geassocieerd met afwezigheid van fibrose of cirrose. Wanneer serum ferritine ≥ 1000 µg/l als diagnostische test voor het aantonen van 'bridging' fibrose of cirrose zou worden gebruikt, dan geeft dit een sensitiviteit van 0,97 (95%BI: 0,953-0,997) en een specificiteit van 0,65 (95%BI: 0,581-0,719).(181)

Aanvullend aan het systematische literatuuronderzoek werd de volgende informatie door de werkgroep ingebracht: Bardou-Jacquet et al. onderzochten in 2015 in het Franse LOGIFER-cohort de overleving en doodsoorzaken van 1085 behandelde C282Y homozygote patiënten die 8,3 jaar (sd 3,9) gevolgd werden. Patiënten met initiële ferritine concentraties > 2000 µg/l hadden een verhoogde mortaliteit, en patiënten met een ferritine tussen de bovengrens van normaal en 1000 µg/l hadden een lagere mortaliteit vanwege verminderde cardiovasculaire en extrahepatische kanker gerelateerde mortaliteit.(188) Sommige lezers waren het met deze conclusie eens.(189) In een ingezonden brief op dit artikel geven andere echter de beperkingen van deze studie aan en roepen ze op tot een gecontroleerde klinische studie die de noodzaak van behandeling van matig verhoogde ferritine concentratie moet onderzoeken.(190) Deze gecontroleerde studie is de Mi-Iron trial.(185)

In de recent gepubliceerde Mi-iron trial zijn HH-patiënten met verhoogde TSAT en ferritine tussen de 300 µg/l en ferritine 1000 µg/l gerandomiseerd over de behandelde en de controlegroep en respectievelijk behandeld met 3-wekelijks erythrocytaferese en plasmaferese, tot ferritines < 300 µg/l en met zodanig aantal behandelingen dat met een ferritinedaling van 120 µg/l per behandeling een ferritine < 300 µg/l zou worden gehaald. Geen van de patiënten had leverfibrose. Na afloop van de behandelingen waren er significante verbeteringen in de moeheid-score (patient-reported Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) score) in de behandelde ten opzichte van de controlegroep. Ook in het cognitieve onderdeel van de 'moeheid-score' waren er significante verbeteringen in de behandelde groep in vergelijking met de controlegroep. Er waren geen verschillen in de veranderingen in de fysieke en psychosociale componenten van de 'moeheid-score' tussen de groepen. Tot slot was de reductie in plasma F2-isoprostanes, een biomarker voor cellulaire oxidatieve schade aan lipiden, groter in de behandelde dan in de controlegroep. De auteurs van de studie en het bijbehorende editorial concluderen dat de resultaten suggereren dat normalisatie van serumferritine door ijzerdepletie gezondheidswinst oplevert voor alle patiënten met HH en verhoogde serumferritineconcentraties.(184, 185)

1372 Een meta-analyse van de resultaten was niet mogelijk.

1373 **Conclusie**

LAAG	Er is beperkt bewijs beschikbaar over de ideale drempel voor het starten met aderlaten bij patiënten met HH. <i>Barton, 2012; Ong, 2017 (182, 185)</i>
------	---

1374 **Van bewijs naar aanbeveling**

1375 Aderlaten is een relatief eenvoudige behandeling. Daarnaast laat de hierboven beschreven en zeer recent
1376 afgeronde Mi-iron trial zien dat het behandelen van ferritine concentraties tussen bovengrens van normaal en
1377 1000 µg/l op korte termijn leidt tot significante verbeteringen in de 'patient-reported Modified Fatigue Im-
1378 pact Scale (MFIS)' score. Bovendien adviseren internationale richtlijnen te behandelen wanneer ferritine hoger
1379 is dan de bovengrens van de referentiewaarden.(106, 153)

1380 De meting van serumferritine is (in ons land) niet optimaal gestandaardiseerd (zie paragraaf 4.2). Hierdoor
1381 kunnen de resultaten van ferritinemetingen en dus ook de referentie ranges voor ferritine van de verschillende
1382 laboratoria van elkaar verschillen.

1383 Praktische handvatten ten aanzien van Hemoglobine (Hb):

- 1384 - Indien het Hb minder dan 0,5 mmol/l onder de ondergrens van het referentiegebied voor het betref-
1385 fende geslacht van het lokale laboratorium is, kan de flebotomie gewoon doorgang vinden tenzij de
1386 patiënt symptomatologie heeft.
- 1387 - Indien het Hb te laag is op basis van een POCT meting en de flebotomie daarom zou worden afge-
1388 last, overweeg dan eerst een normale Hb-bepaling door middel van venapunctie.
- 1389 - Fors dalend Hb tijdens de flebotomiecycclus moet de behandelaar prikkelen om de diagnose hemo-
1390 chromatose te heroverwegen, dan wel te beoordelen of er een gecombineerd probleem speelt. Vaak
1391 speelt een foliumzuurdeficiëntie een rol en kan de flebotomiecycclus simpel worden hervat met folium-
1392 zuursuppletie. Overweeg hervatting met kleiner volume en/of een lagere frequentie.

1393 **Aanbeveling**

Zwak	Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose én een serumferritineconcentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.
------	---

1394

5.3. Streefwaarde ferritine

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Bij het schrijven van de oude Nederlandse richtlijn in 2007 bestond internationaal nog de gewoonte om in de depletiefase een serumferritineconcentratie van $< 50 \mu\text{g/l}$ na te streven. Bewijs hiervoor bestond echter niet. Daarnaast heeft de oude Nederlandse richtlijn ervoor gekozen om in de fase die volgt op de depletiefase - te weten de onderhoudsfase - een streefwaarde van $<$ bovengrens van normaal aan te houden op grond van theoretische overwegingen. Anno 2018 gelden die overwegingen nog steeds en kunnen als volgt opgesomd worden. Een lage ferritinewaarde verhoogt de kans op anemie, maar ook op andere ijzergebrek gerelateerde klachten. Ten tweede kan beredeneerd worden met de huidige kennis ten aanzien van het hepcidine dat bij lage ferritinewaarden en verhoogde erythropoëse het hepcidine alleen maar zal dalen met als gevolg dat ijzer nog eenvoudiger uit het dieet wordt opgenomen.(191, 192) Ten derde is het onwaarschijnlijk dat een ferritineconcentratie tot de bovenwaarde van normaal tot ijzerstapeling leidt. Vanuit pathofysiologisch perspectief is het mogelijk beter om een combinatie van TSAT en ferritinewaarden streefwaarden te hanteren. In deze paragraaf worden aanbevelingen voor deze streefwaarden onderbouwd.

Uitgangsvraag 5

Wat is de streefwaarde van het ferritine (tijdens de onderhoudsfase) voor aderlaten en kan TSAT hier een rol in spelen om individueel maatwerk te leveren?

P Patiënten met diagnose hereditaire hemochromatose die nog niet zijn behandeld
I Aderlaten vanaf verschillende afkappunten
C -
O Voorkomen eindorgaanschade (overleving, diabetes mellitus, levercirrose, hartfalen), klachten (bijv. gewrichtsklachten)

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuursch is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#). Op verzoek van de werkgroep is een artikel, verschenen na de literatuursch toegevoegd.(183)

Resultaten

Beschrijving studies

Van 9 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(181-183, 186, 187, 193-196)

Het artikel van Ong et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst om een studieprotocol te gaan. Hierin wordt beschreven dat de auteurs een multicenter randomized controlled trial gaan uitvoeren, waarbij symptomen en ziektekenmerken bij patiënten met matig verhoogde serum ferritine vergeleken worden tussen groepen die al dan niet worden behandeld. Dit lijkt een uiterst relevante studie voor deze uitgangsvraag, maar de resultaten ervan zijn nog niet bekend.(187) Dit artikel is daarom geëxcludeerd. Het artikel van Liu et al. is eveneens geëxcludeerd, omdat dit geen systematisch onderzoek betreft, ondanks dat de auteurs het tegendeel beweren.(195) Ook andere van de gevonden artikelen bleken bij bestudering van de volledige tekst niet relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag. (182) (186) (194) (196)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 2 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(183, 193)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De kans op vertekening van de resultaten is erg groot, vanwege het niet vergelijkende design en de retrospectieve opzet van een aantal geïncludeerde studies. Bovendien zijn de methoden in een aantal studies beperkt beschreven. Ook is er waarschijnlijk sprake van indirect bewijs, omdat het onderzoek bij niet-kaukasische patiënten betreft. De studie van Bardou-Jacquet tenslotte is een prospectief cohortonderzoek, met een zeer grote uitval en een beperkt aantal variabelen.(183)

Inhoudelijk resultaat

Bardou-Jacquet et al. includeerden 266 patiënten met hereditaire hemochromatose onder onderhoudsbehandeling in hun prospectieve onderzoek.(183) De gemiddelde follow-up in dit onderzoek was 13,4 jaar, waarbij werd gekeken naar associaties tussen enerzijds een verhoogde transferrinesaturatie ($\geq 50\%$) en serumferritine ($\geq 50 \mu\text{g/l}$) en anderzijds klachten en symptomen. De auteurs concludeerden dat langdurig verhoogd serumferritine (2,5 jaar) en transferrinesaturatie (8 jaar) geassocieerd waren met gewrichtssymptomen en verminderde mogelijkheden tot sporten en werken, en verminderd libido.

Adams et al. onderzochten bij 100 C282Y homozygoten of er een drempelwaarde van ijzerstapeling is die leidt tot cirrose. De auteurs rapporteren dat bij patiënten met cirrose de leverijzerconcentratie hoger is dan bij patiënten zonder cirrose. Een optimale drempel van de lever ijzerconcentratie stellen zij op $283 \mu\text{mol/g}$. Bij die afkapwaarde is de sensitiviteit 0,85 en de specificiteit 0,84 voor het voorspellen van cirrose. De auteurs concluderen dat teveel aan ijzer in de lever geassocieerd is met cirrose, maar dat ook andere factoren van belang zijn. De relevantie van dit artikel voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is beperkt, omdat er leverijzerwaarden nodig zijn.(193)

Een meta-analyse van de gevonden resultaten was niet mogelijk, vanwege heterogeniteit in opzet en uitkomsten van de studies.

Conclusies

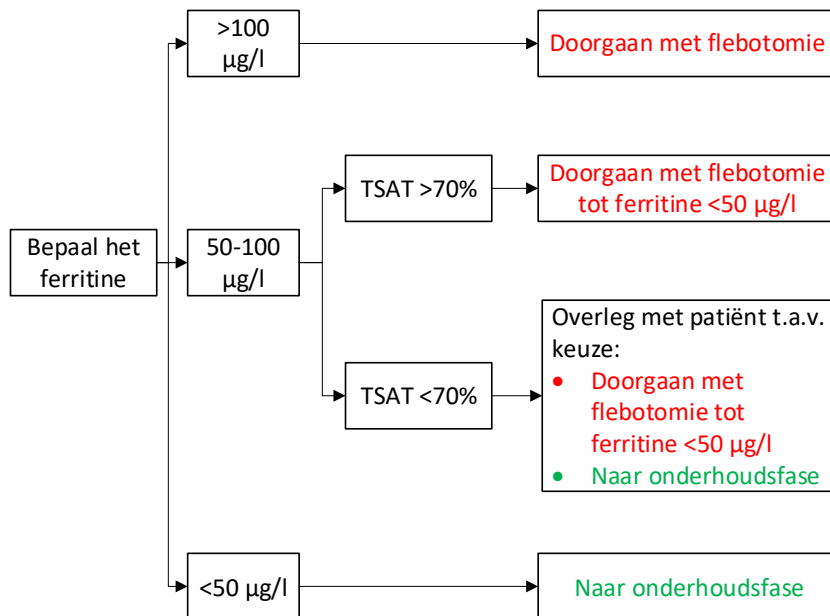
ZEER LAAG	Op basis van de literatuur search is er geen hard bewijs voor een optimale streefwaarde van het ferritine voor het aderlaten in de depletie- en onderhoudsfase, en voor TSAT als biomarker om individueel maatwerk te leveren.
ZEER LAAG	Een langdurige blootstelling aan een TSAT $> 50\%$ in de onderhoudsfase van behandeling van HH is mogelijk geassocieerd met (verergering van) gewrichtsklachten, vermindering van het libido en belastbaarheid. <i>Bardou-Jacquet 2017</i>

Van bewijs naar aanbeveling

Er zijn geen data over het optimale streefwaarden tijdens de onderhoudsfase.

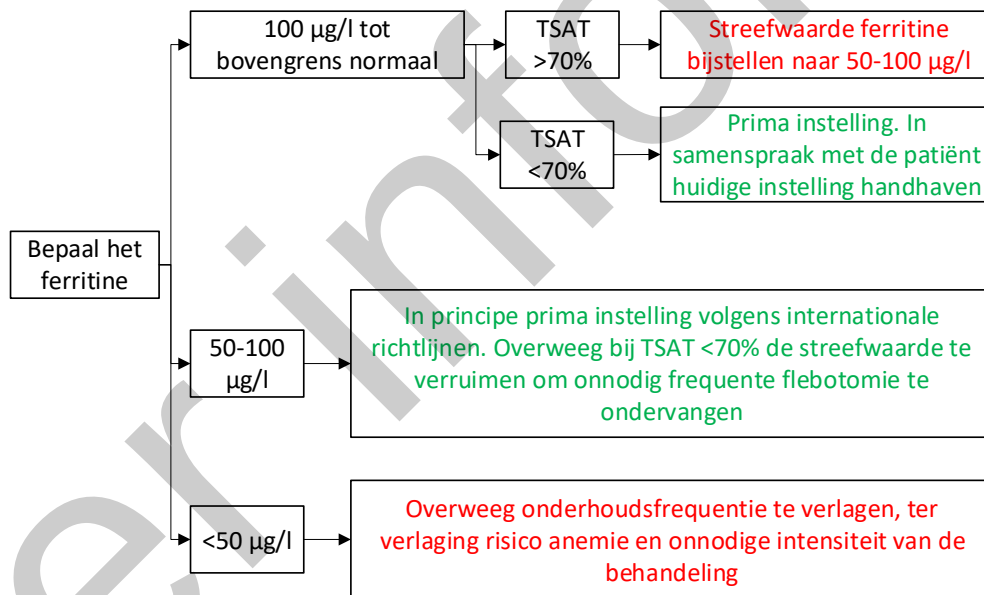
Alhoewel in de uitgangsvraag alleen de streefwaarde voor de onderhoudsfase wordt benoemd, geeft de werkgroep hier ook een handvat voor streefwaarden tijdens de depletiefase.

In de bestaande internationale richtlijnen wordt voor **de depletiefase** geadviseerd te streven naar een ferritine $< 50 \mu\text{g/l}$, maar bewijs daarvoor is nihil.(106, 153) Het streven naar een dergelijk lage ferritineconcentratie heeft als nadeel dat er een risico op ijzergebrek en anemie ontstaat. Sommige patiënten houden klachten van complicaties na de depletiefase. Er is beschreven dat bijvoorbeeld leverfibrose reversibel is met aderlaten. Derhalve zou dit reden kunnen zijn om te streven naar een lagere streefwaarde van ferritine bij patiënten met klachten, mits de patiënt aderlating goed verdraagt en het Hb voor aanvang van de aderlating niet verlaagd is. De recente studie van Bardou-Jacquet laat zien dat langdurige blootstelling aan een TSAT $> 50\%$ een mogelijk verhoogde kans op complicaties geeft.(183) Tevens zijn er aanwijzingen dat een TSAT $> 70\%$ leidt tot (toxisch) NTBI vorming (niet transferrine gebonden ijzer), maar ook dat het streven naar een normalisatie van TSAT een grotere kans geeft op het ontstaan van een anemie na aderlaten.(88, 197) (198) Anderzijds lijkt de daling in het ferritine beter te correleren met de hoeveelheid onttrokken ijzer dan daling in TSAT. Om die reden is er iets voor te zeggen om het advies met betrekking tot de streefwaarden te baseren op een combinatie van streefwaarden voor ferritine en TSAT en daarbij individueel maatwerk te leveren.



Figuur 5.3.1. Indicatie streefwaarden tijdens depletiefase behandeling

Tijdens de **onderhoudsfase** adviseren internationale richtlijnen om te streven naar een ferritine tussen de 50 en 100 µg/l.(106, 153) In de Nederlandse richtlijn van 2007 is ervoor gekozen voor een advies waarbinnen het mogelijk wordt om het ferritine op te laten lopen naar de bovengrens van normaal. Dit heeft als voordeel dat er minder aderlatingen in de tijd nodig zijn, omdat de vicieuze cirkel van aderlaten, ferritinedaling en hepcidinedaling met daardoor snelle reaccumulatie van de ijzervoorraden in de tijd kan worden voorkomen. Bij klachten en/of TSAT > 70% wordt een lagere waarde van ferritine nagestreefd, mits dit niet leidt tot anemie en de patiënt de behandeling goed verdraagt.



Figuur 5.3.2. Indicatie streefwaarden ferritine tijdens onderhoudsfase behandeling

Aanbeveling

Zwak

Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behandeling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.

5.4. Indicatie erythrocytaferese

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Aderlatingen van 500 ml per keer, uitgevoerd 1 x per 1-2 weken, vormen al sinds jaar en dag de standaard-behandeling voor de ontijzering van de patiënt met HH. Deze behandeling is intensief en wordt niet door alle patiënten even goed verdragen. Zo zijn daar klachten als moeite met het aanprikken van geschikte aders, maar ook duizeligheid en collapsen die de behandeling voor een patiënt zeer onaangenaam maken. Daarnaast is er natuurlijk de tijdsbelasting. Omdat de aderlatingen veelal in de ziekenhuizen gedurende werktijd gebeurt kan dit voor actief aan het arbeidsleven deelnemende patiënten en hun werkgevers een forse kostenpost zijn.

Ook voor de onderhoudsbehandeling zijn er zowel lichamelijke als sociaal/maatschappelijke hindernissen, met als gevolg dat op den duur een aantal patiënten zich aan de therapie onttrekt. Het is daarom goed te weten dat er alternatieve mogelijkheden voor ontijzering zijn en in de overwegingen om daarvoor te kiezen de pro's en contra's van de alternatieve in vergelijking met de standaardbehandeling mee te wegen.

Uitgangsvraag 6

Wanneer bestaat de voorkeur voor erythrocytaferese in plaats van aderlaten (medische indicatie)?

P Patiënten met hereditaire hemochromatose (initiële fase, eventueel ook onderhoudsfase)

I Erythrocytaferese

C Aderlaten

O Bijwerkingen, efficiëntie (tijdswinst en ferritinedaling), kosteneffectiviteit

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschans is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

Resultaten

Beschrijving studies

Van 5 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#). (199-203)

Vanwege de beschikbaarheid van experimenteel onderzoek is besloten de retrospectieve niet-vergelijkende studie van Poullin et al. niet nader te analyseren. (200)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De beide RCT's zijn zeer beperkt in omvang en niet geblindeerd, hetgeen de resultaten sterk kan vertekenen. Er is sprake van enige inconsistentie in de resultaten. Een meta-analyse van de resultaten was daarom niet mogelijk.

Inhoudelijk resultaat

Rombout-Sestrienkova et al. onderzochten in een niet geblindeerde randomized controlled trial de verschillen tussen erythrocytaferese eens per 2 weken 300-800 ml erythrocyten en flebotomie eens per week 500 ml bloed (200-250 ml erythrocyten). In dit Nederlandse onderzoek werden 38 nieuwe patiënten met hereditaire hemochromatose geïncubeerd en er werd gekeken naar het aantal behandelingen dat nodig was tot het serum ferritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$ was. Daarbij kwamen geen verschillen tussen beide groepen naar voren in hematologische en biochemische variabelen voor en aan het eind van de behandeling. Bij aderlaten bleken gemiddeld 27 behandelingen nodig, bij erythrocytaferese waren dat er gemiddeld 9. De behandelduur bij aderlaten was gemiddeld 33,7 weken en bij erythrocytaferese was dat 19,6 weken. Bij aderlaten was het behandelingsinterval

kleiner, het totale verwijderde volume groter, de totale ijzerverwijdering groter en de ijzerverwijdering per procedure lager dan bij erythrocytaferese. Er was geen significant verschil in bijwerkingen. De kosten per procedure zijn bij aderlaten lager, en dat geldt ook voor de gemiddelde kosten voor de totale behandeling. Bij aderlaten zijn de kosten voor verloren productie echter hoger.(201)

Sundic et al. voerden eveneens een niet geblindeerde randomized controlled trial uit, waarbij zij bestudeerden of snellere daling van ferritine en transferrine saturatie mogelijk is met erythrocytaferese in vergelijking met aderlaten bij patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit onderzoek werd 62 weken behandeld met erythrocytaferese eens per 2 weken 400 ml erythrocyten of flebotomie eens per week 200-220 ml erythrocyten. De beide groepen bleken vergelijkbaar in de tijd om de ferritine concentratie te laten dalen tot $< 50 \mu\text{g/l}$. Ook was er geen verschil in daling van de transferrine saturatie, bijwerkingen en totale behandelduur. De materiaalkosten waren bij erythrocytaferese hoger dan bij aderlaten.(202)

Een recent verschenen Cochrane systematische review heeft geen andere studies dan bovenstaande geïncordeerd.(204)

Conclusies

ZEER
LAAG

Erythrocytaferese is effectief om teveel aan ijzer te verminderen bij patiënten met hereditaire hemochromatose en kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn in vergelijking met aderlaten, ondanks dat de directe kosten van erythrocytaferese hoger zijn. Voor het gehele behandeltraject is een verschil in effectiviteit en bijwerkingen met aderlaten niet aangetoond.

Rombout-Sestrienkova, 2012; Sundic, 2014(201, 202)

Rationale

Er bestaat geen voorkeur voor de ontijzering bij patiënten met HH voor aderlatingen in hoge frequentie dan wel erythrocytaferese. Wel is het zo dat erythrocytaferesebehandeling over het algemeen meer op maat is gesneden dan de huidige praktijk van flebotomie. De werkgroep pleit ervoor ook flebotomie op maat aan te bieden (variatie in afnamevolume per keer op geleide van bijvoorbeeld lichaamsgewicht, en variatie in bijvoorbeeld naalddikte). De keuze tussen flebotomie en erythrocytaferese zal gebaseerd zijn op individuele patiëntkarakteristieken, zoals neiging tot collaps bij een flebotomie, ervaren ongemak en comorbiditeit. Bij cardiovasculair lijden lijkt erythrocytaferese beter verdragen te worden dan een hoge frequentie aderlatingen.(205) Ook organisatorische factoren kunnen een rol spelen bij het maken van een keuze tussen deze vormen van ijzeronttrekking, waaronder tijdsinvestering van de patiënt, reistijd van en naar de behandeling, duur van de behandeling en knelpunten in de vergoedingssystematiek. De behandeling wordt niet in alle ziekenhuizen gegeven. Misschien moet de patiënt daarom langer reizen of veranderen van ziekenhuis dan wel behandelend arts om deze therapie te ondergaan.

Een andere manier om de behandellast voor de patiënt te beperken is door het verminderen van de ijzeropname. Leefstijladviezen en protonpompremmers kunnen hier mogelijk een rol spelen (zie ook hoofdstuk 5.5).

Aanbeveling

Zwak

Naast ontijzering middels flebotomieën is erythrocytaferese een technisch goed alternatief. Op individuele basis zal een arts met een patiënt kunnen kiezen voor de meest optimale ontijzerings therapie.

5.5. Leefstijladviezen

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Uitgangsvraag

Zijn er leefstijladviezen te geven voor mensen met hereditaire hemochromatose?

Methode

Deze paragraaf is geschreven op basis van verkennend literatuuronderzoek en consensus in de werkgroep.

Onderbouwing

Er is een aantal onderzoeken gepubliceerd naar het effect van de samenstelling van voeding en dranken op de ijzeropname bij patiënten met HH.(206, 207) De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn niet altijd eenduidig, maar een aantal bevindingen lijkt in dit verband relevant.

Ijzeropname

Ijzer in voeding

Walters et al. onderzochten de ijzeropname bij 15 HH patiënten vergeleken met 52 controles, na het consumeren van kippensoep verrijkt met ijzer. De ijzeropname in de patiëntengroep was significant hoger dan in de controlegroep, met name bij de patiënten met een relatief laag ferritinegehalte in het serum. Olsson et al. bestudeerden het toevoegen van ijzer aan voeding (standaard in Zweden tot 1995).(208) Bij 16 mannen die in verband met HH onderhoudsbehandeling met aderlatingen kregen, werd de ijzerabsorptie gemeten voor en na het stoppen van de met ijzer verrijkte voeding. De opname van ijzer verminderde met 0,65 mg/dag (van 4,27 naar 3,63 mg/dag), waardoor het interval tussen de aderlatingen kon worden verlengd van 59 naar 69 dagen zonder dat zich ijzergebreksanemie ontwikkelde.

Dierlijk (heem) ijzer versus plantaardig (non-heem) ijzer

Bezвода et al. onderzochten het effect van dierlijk ijzer in de vorm van lamsvlees versus plantaardig ijzer in tarwe in een groep van 12 hemochromatose patiënten vergeleken met twee controlegroepen (n=30), allen met ferritine gehalte lager dan 25 µg/liter. De opname van plantaardig ijzer in de patiëntengroep bedroeg 36,4 %, vergeleken met 5,8% resp. 18,9 % in de controlegroepen. De opname van dierlijk ijzer in de patiëntengroep bedroeg 37,1 %, vergeleken met 31,6 resp. 29,8 % in de controlegroepen. Lynch et al. onderzochten het effect van plantaardig en van dierlijk ijzer in hamburgers bij 15 HH patiënten vergeleken met twee controlegroepen (n=97). Zowel de opname van het plantaardige als het dierlijke ijzer was groter in de patiëntengroep dan in de controlegroepen, met name bij patiënten met lagere ferritinegehalten. De opname van dierlijk ijzer is groter dan van plantaardig ijzer. Mainous et al. hebben in een 12 jaar durende cohortstudie (n=9252) het effect van hoge ijzerconsumptie en het eten van rood vlees bestudeerd. Zij vonden een relatie tussen hoge ijzerinname, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit (HR 2,9 (95% BI 1,39-6,04)) en idem voor het eten van rood vlees (HR 2,26 (95% BI 1,45-3,52)). Cade et al. publiceerden een prospectieve studie in een groep van 6.779 35-69-jarige vrouwen.(209) Bij postmenopauzale vrouwen die een heem-rijk voedingspatroon hadden en homozygote HFE-drager waren werden de hoogste ferritinewaarden gevonden.

Versterken ijzeropname

Vitamine C en citrusvruchten

Milward et al. onderzochten het effect van de consumptie van twee of meer stuks fruit per dag (geen citrusvruchten) op de ijzerstatus van 2232 gezonde Australische burgers.(210) Zij vonden een 20 % reductie van de ferritine spiegels vergeleken met de consumptie van één stuks fruit onafhankelijk van de aan-of afwezigheid van een HFE-genotype. Een dergelijk beschermend effect werd niet gevonden met citrusvruchten. Lynch et al. onderzochten het effect van 100 mg vitamine C (in sinaasappelsap) op de opname van ijzer uit een standaard maaltijd. In een groep van 22 C282Y/wild type was de opname 9,2 % vergeleken bij 3,4 % in een controlegroep van 75 personen. De auteurs beschrijven dat dit de hypothese ondersteunt dat heterozygoten meer ijzer opnemen wanneer er een extra stimulus is (vitamine C) dan gezonde vrijwilligers. Hutchinson et al. onderzochten het effect van 260 mg vitamine C (in sinaasappelsap) en vonden een hogere ijzeropname in een groep van 12 HH patiënten en 10 ijzerdeficiënte patiënten vergeleken met twee groepen van in totaal 21 controles.(211)

Verminderen ijzeropname

Alcohol

Alcohol heeft een additief hepatotoxisch effect. Adams et al. vonden in 105 patiënten met HH frequenter cirrose in leverbipten bij de 15% patiënten met een alcoholconsumptie van meer dan acht glazen/dag, zonder dat er tussen de twee groepen een verschil was in ijzerconcentratie en leverijzerindex.(212) Deze studie laat een significant verschil in overleving zien, mogelijk op basis van cirrose en niet alcoholgebruik op zichzelf. Cirrose is in eerdere studies de belangrijkste factor gebleken die gecorreleerd is met mortaliteit.(213, 214)

Een studie naar het effect van excessief alcoholgebruik in 33 (8,7% van de bestudeerde populatie) C282Y-homozygoten werd uitgevoerd door Scotet et al.(215) Zij vonden in deze subgroep hogere parameters voor ijzer, ijzerverzadiging en ferritine, verhoogde leverenzymen (ALAT en ASAT) en meer huidpigmentatie.

Protonpompremmers

Hutchinson et al. voerden een beperkt onderzoek uit om te bestuderen of protonpompremmers de ijzeropname remmen. In dit onderzoek werden 15 patiënten met HH retrospectief geanalyseerd, waarbij werd gevonden dat het aantal flebotomieën per jaar voor gebruik van een protonpompremmer gemiddeld 2,5 keer per jaar was en tijdens gebruik van een protonpompremmer 0,5 keer per jaar. 'Ijzerprovocatie' in het prospectieve deel van dit onderzoek onder 14 patiënten liet zien dat gebruik van protonpompremmers leidde tot minder opname van ijzer uit de voeding.(199)

Van Aerts et al. analyseerden in een retrospectief onderzoek 57 patiënten met hereditaire hemochromatose, van wie er bij 12 data waren voor en tijdens gebruik van protonpompremmers en bij 9 data tijdens gebruik van protonpompremmers. Patiënten bleken voordat zij protonpompremmers gebruikten gemiddeld 3,17 flebotomiebehandelingen nodig te hebben en tijdens gebruik van protonpompremmers 0,50 behandelingen per jaar.(203)

Vanclooster et al. analyseerden in een dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek de waarde van protonpompremmers op de frequentie van flebotomie bij patiënten met HH.(216) In dit onderzoek werden 30 patiënten met C282Y homozygote HH gerandomiseerd tussen pantoprazol 40 mg/dag en placebo gedurende 12 maanden. Bij serumferritine > 100 µg/l werd flebotomie uitgevoerd. In de groep die een protonpompremmer gebruikte werden in de studieperiode gemiddeld 1,27 flebotomieën uitgevoerd per persoon, in de placebogroep waren dit er gemiddeld 2,60 (p=0,0052). De auteurs concluderen dat gebruik van een protonpompremmer de frequentie van flebotomie kan verlagen.

In een longitudinaal cohortonderzoek in de Verenigde Staten werd de associatie tussen gebruik van protonpompremmers en overlijden onderzocht. (217) In de vergelijking al dan niet gebruik van protonpompremmers werden 2.886.879 personen geïncludeerd met een mediane follow-up van 5,71 jaar. De gecorrigeerde hazard ratio voor overlijden was 1,23 (95%BI: 1,22-1,24). Dat wil zeggen dat in de groep met gebruik van protonpompremmers ongeveer een kwart meer sterfte was. Een oorzaak voor deze sterfte wordt in het artikel niet gegeven.

Conclusies

Geen gradering	Ijzer in het dieet verhoogt het lichaamsijzer bij C282Y homozygoten, met als gevolg dat een hogere frequentie van aderlaten nodig is. <i>Walters, 1975; Olsson, 1997(208, 218)</i>
----------------	---

Geen gradering	Bevolkingsstudies tonen een relatie tussen een hoge ijzerinname, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit. Het is niet duidelijk of dit primair is toe te schrijven aan de individuen met aanleg voor hereditaire hemochromatose (C282Y homozygoten). <i>Mainous, 2004(219)</i>
----------------	---

Geen gradering	Alcohol heeft een additief toxisch effect op de lever. <i>Adams, 1991; 1996; Niederau, 1985; Scotet, 2003(60, 212, 214, 215)</i>
----------------	---

1656

Geen gradering	Het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten of dranken tijdens de maaltijd lijkt geassocieerd met een hoge ijzeropname. <i>Bezwoda, 1976; Hutchinson, 2008; Lynch, 1989; Mainous, 2004; Milward, 2008; Moretti, 2013 (206, 210, 211, 219-221)</i>
-------------------	---

1657

Geen gradering	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een protonpompremmer de opname van ijzer uit de voeding vermindert en daarmee het aantal benodigde flebotomieën bij patiënten met hemochromatose verlaagt. <i>Hutchinson, 2012;(216) Van Aerts, 2016 (222) Vanclooster, 2017(211, 216)</i>
-------------------	--

1658

Van bewijs naar aanbeveling

1659

1660

1661

1662

1663

1664

1665

1666

1667

De vraag is in hoeverre adviezen zijn te geven. De overmaat van ijzerabsorptie bij hemochromatose patiënten (0,5 tot 1,0 mg/dag) kan worden gecorrigeerd door ijzeronttrekking middels aderlatingen (200-250 mg ijzer/500 cc bloed). Maar minder ijzeropname is zeker beter. Men dient op te passen voor multivitaminepreparaten en voor geneesmiddelen verrijkt met ijzer. Voor patiënten met HH is het eten van rood vlees een bron van ijzer met een hoge biologische beschikbaarheid (heem ijzer). Het vermijden van vitamine C-rijke vruchten en dranken bij de maaltijd is verstandig. Het gebruik van alcoholhoudende dranken dient beperkt te zijn, met name tijdens de depletiefase. Het is echter niet duidelijk of het voordeel van deze dieetadviezen, namelijk een mogelijke afname in de frequentie van aderlaten, opweegt tegen de afname van de kwaliteit van leven die het kan teweegbrengen.

1668

1669

1670

1671

In internationale richtlijn wordt aanbevolen geen rauwe schaaldieren te eten ter preventie van infectie met *Vibrio vulnificans* en de grotere gevoeligheid hiervoor bij mensen met ijzerstapeling. Voor mensen die in Nederland verblijven wordt dit risico zeer beperkt geacht. De wereldreiziger wordt afgeraden rauwe schaaldieren te consumeren.

1672

Aanbeveling

Geen gradering	Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de kans op een lage therapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf een bijdrage te willen leveren aan het verminderen van ijzerstapeling is het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden. Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van alcohol en in zijn algemeenheid terughoudend te zijn met het nuttigen van alcoholhoudende dranken. De werkgroep onthoudt zich van een aanbeveling over het gebruik van protonpompremmers in het algemeen. De reden hiervoor is het gebrek aan evidence voor de effecten van protonpompremmers bij patiënten met HH op de lange termijn. In individuele gevallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmers om de ijzeropname te verminderen.
-------------------	---

1673

5.6. Bloeddonatie

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Uitgangsvraag

Zijn patiënten met hereditaire hemochromatose geschikt als bloeddonor?

Methode

Deze paragraaf is geschreven op basis van verkennend literatuuronderzoek en consensus in de werkgroep.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematische review van De Buck et al. uit 2012 werden 6 observationele onderzoeken opgenomen over de veiligheid van bloeddonatie door patiënten met hemochromatose.(223) Hierbij werden patiënten met hemochromatose vergeleken met patiënten zonder hemochromatose. Hierbij zijn geen aanwijzingen gevonden dat erythrocytenconcentraties afkomstig van patiënten met hemochromatose zonder complicaties van ijzerstapeling niet aan de voorwaarden voor normale bloeddonaties zouden voldoen, of dat bloed afkomstig van patiënten met hemochromatose een risico voor ontvangers met zich mee zou brengen. De resultaten van dit onderzoek zijn bevestigd in de systematische review van Winters et al.(224)

Conclusie

Geen
gradering

Er zijn aanwijzingen in de beschikbare studies dat het bloed van hemochromatosepatiënten die aan de normale criteria voor bloeddonorschap voldoen geen extra risico met zich meebrengt.

De Buck, 2012; Winters, 2017 (223, 224)

Van bewijs naar aanbeveling

In Nederland is Sanquin de organisatie die door de minister als enige uitvoerende organisatie voor donatie van bloed is aangewezen. Vanaf 27 juni 2016 zijn personen met HH welkom als bloeddonor maar onder voorwaarden:

1. Absolute contra-indicaties voor bloedafname bij Sanquin:
 - Hart- en vaatziekten: ernstige hartritimestoornissen, linker hoofdcoronairarterie stenose, ernstige aortastenose, angina pectoris, decompensatio cordis, CVA of TIA in anamnese;
 - Neurologische ziektebeelden: epileptisch insult binnen 3 maanden voorafgaand aan donatie;
 - Infectieziekten: HBV, HCV, HIV-1/2, HTLV-I/II of andere ziektekiemen.
2. Voorwaarden die voor alle donoren gelden:
 - Personen moeten bij aanmelden jonger zijn dan 65 jaar en mogen niet meer doneren als ze ouder zijn dan 70 jaar;
 - Mannen mogen maximaal 5 keer per jaar doneren, vrouwen mogen maximaal 3 keer per jaar doneren;
 - Personen die doneren moeten minimaal een gewicht hebben van 50 kg;
 - Personen die willen doneren mogen na 1980 geen bloedtransfusie hebben gehad of bloedproducten hebben ontvangen;
 - Personen die willen doneren mogen geen orgaan- of weefseltransplantatie hebben ondergaan;
 - Personen die willen doneren mogen tussen 1-1-1980 en 31-12-1996 niet 6 maanden of langer aanwezig zijn geweest in het Verenigd Koninkrijk;
 - Personen die willen doneren mogen geen drugsgebruik met behulp van spuiten hebben gehad;
 - Personen die willen doneren mogen geen diabetes hebben die met insuline injecties wordt behandeld;
 - Van personen die willen doneren en die aan een chronische of ernstige ziekte lijden of hebben geleden zal nadere informatie worden gevraagd;
 - Een en ander staat altijd ter beoordeling van de keuringsarts van Sanquin.
3. Specifieke voorwaarden voor personen met HH:
 - Aanmelding als donor moet worden gedaan door de behandelend arts;
 - Donatie kan slechts plaatsvinden in de onderhoudsfase en als het ferritinegehalte $< 100 \mu\text{g/l}$ is;

- Jaarlijks dient door de behandelend arts een bewijs van voortzetting met een recente ferritinebepaling te worden verstrekt;
- De behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle van zijn patiënt;
- Voorafgaand aan elke bloedafname wordt de donor door een keuringsarts van Sanquin beoordeeld. Voor criteria zie website Sanquin.

Als voldaan wordt aan de algemene en specifieke voorwaarden en het bloed voor donatie kan worden gebruikt, worden geen onkosten in rekening gebracht bij derden.

Kan het bloed niet worden gebruikt voor transfusiedoeleinden dan worden de kosten van bloedafname in rekening gebracht bij het ziekenhuis waaraan de behandelend arts die voor de verwijzing verantwoordelijk is, is verbonden. (aderlating €73,20, erythrocytaferese €271,80 prijspeil 2017).

Voor nadere informatie wordt verwezen naar de website van Sanquin.

Aanbeveling

Geen gradering	In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden hiervoor (zie bovenstaand) is voldaan.
-------------------	--

Hoofdstuk 6. Familieonderzoek

6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Hereditaire hemochromatose is, zoals de naam aangeeft, een erfelijke ziekte gebaseerd op een teveel aan ijzer. Dit teveel aan ijzer is goed te behandelen met eenvoudige therapie. Daarmee kan morbiditeit en mortaliteit in de toekomst voorkomen worden. De klachten waarmee een teveel aan ijzer zich in een vroege, reversibele fase m.b.t. morbiditeit, presenteert zijn aspecifiek of geheel afwezig, wat vroege herkenning bemoeilijkt. Eerstegraads familieleden hebben een hogere kans dan de gemiddelde bevolking op teveel aan ijzer. Screening (presymptomatisch onderzoek) van deze familieleden zou een vroege herkenning van HH kunnen vereenvoudigen en daarbij morbiditeit en mortaliteit kunnen voorkomen. Omdat teveel aan ijzer onder de 18 jaar bij HFE gerelateerde HH vrijwel is uitgesloten zijn screeningsadviezen alleen van toepassing bij personen die 18 jaar of ouder zijn. Onder eerste graadsverwanten wordt verstaan 'sibs' (broers en zussen), ouders en kinderen.

Uitgangsvraag 2

Wat is het minimale relatieve risico op morbiditeit voor familieleden om genetisch onderzoek te rechtvaardigen?

P	Familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose
I	-
C	-
O	Relatieve risico op morbiditeit bij positieve en negatieve testuitslag van genetisch onderzoek

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschets is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

Resultaten

Beschrijving studies

Van 14 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#). (37, 118, 119, 140, 225-234)

Het artikel van Adams et al. bleek een case report met opinion paper te zijn in plaats van een systematisch opgezet onderzoek en werd daarom geëxcludeerd. (119) De studie van El-Serag et al. was een kosteneffectiviteitsstudie waarbij verschillende screeningsstrategieën werden geëvalueerd. Hierbij werd niet gekeken naar het risico op morbiditeit; daarom werd ook dit artikel bij bestudering van de volledige tekst geëxcludeerd. (227) De systematische reviews van Jin et al. en Rasmussen et al. bleken niet aan te sluiten bij de uitgangsvraag en zijn na bestudering van de volledige tekst alsnog geëxcludeerd. (234) (231)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 10 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag. (37, 118, 140, 225, 226, 228-230, 232, 233)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De kwaliteit van de evidence is zeer laag. Er is een grote kans op vertekening van de resultaten in de bestudeerde studies, bijvoorbeeld vanwege de retrospectieve of de niet vergelijkende opzet. Bovendien werd in een aantal studies de methodologie beperkt beschreven, zodat niet gecontroleerd kan worden hoe de kwaliteit van de studie is. Ook is er soms sprake van vertekening door selectie, omdat een deel van de patiënten in de studie niet het vervolgonderzoek (=screening/presymptomatisch onderzoek) heeft gehad. Ook is er in een

- 1776 aantal studies sprake van onderzoek in niet-kaukasische populaties, zodat de resultaten mogelijk niet extrapo-
1777 leerbaar zijn naar de Nederlandse situatie. Er is dus sprake van indirect bewijs.
- 1778 *Inhoudelijk resultaat*
- 1779 Een meta-analyse van de gevonden resultaten was niet mogelijk, vanwege sterke heterogeniteit in de opzet
1780 van de studies.
- 1781 Acton et al. onderzochten 526 specimens van patiënten die verwezen waren voor genetisch onderzoek. Dit be-
1782 trof retrospectief onderzoek onder een geselecteerde groep patiënten, waarbij de auteurs concludeerden dat
1783 testen op HFE-mutaties zinvol is bij familie van patiënten met HH om HH bij familie te kunnen ontdekken. Inder-
1784 daad vinden de onderzoekers dat genmutaties in HFE-genen bij familieleden van patiënten meer voorkomen
1785 dan bij de algemene bevolking, maar over morbiditeit bij die familieleden doen de onderzoekers geen uit-
1786 spraak.(118)
- 1787 In het onderzoek van Aleman et al. werden de symptomen en prognose van patiënten met HH onderzocht,
1788 waarbij onderscheid werd gemaakt in de wijze van ontdekken van de hemochromatose: bij reguliere check-up,
1789 vanwege familiescreening, vanwege een leveraandoening, vanwege artralgie of vanwege overige sympto-
1790 men. De groep patiënten bij wie de HH via familie screening aan het licht was gekomen kende een lagere
1791 mortaliteit in vergelijking met de andere groepen, ook was er sprake van minder mortaliteit ten gevolge van
1792 leveraandoeningen in vergelijking met de groep die vanwege leveraandoeningen was gediagnostiseerd. Mo-
1793 gelijk is er hierbij wel sprake van leadtime bias.(225)
- 1794 Bulaj et al. vergeleken symptomen en de conditie van patiënten met HH met die van hun familieleden. In dit
1795 onderzoek onder 184 patiënten en 214 homozygote familieleden van patiënten werd gevonden dat de trans-
1796 ferrinesaturatie bij mannen vaak vergelijkbaar was. Bij vrouwen was de transferrinesaturatie bij familieleden
1797 lager dan bij patiënten. Teveel aan ijzer in de lever en cirrose kwamen het meest voor bij patiënten met klini-
1798 sche symptomen, maar kwamen ook voor bij familieleden.(226)
- 1799 Elmberg et al. bepaalden de morbiditeit ten gevolge van artropathie bij patiënten met HH en hun veronder-
1800 steld heterozygote familieleden en vergeleken dit met de algemene bevolking. Hierbij includeerden zij 3531
1801 patiënten, 11.794 eerstegraads verwanten, 1305 partners van patiënten en bij elke groep 10 keer zoveel
1802 gematchte controles. Bij patiënten met hereditaire hemochromatose was er een verhoogde kans op alle vormen
1803 van artritis en gewrichtsvervangende ingrepen. Bij eerstegraads verwanten (verondersteld heterozygoot) en
1804 partners van patiënten werd er geen enkel verhoogd risico vastgesteld.(37)
- 1805 Gleeson et al. onderzochten symptomen en signalen van hemochromatose bij 209 C282Y homozygote volwas-
1806 senen, die geïdentificeerd werden via familieonderzoek. Zij vonden dat het serum ferritine bij 53% van de
1807 mannen en bij 29% van de vrouwen verhoogd was. Een verhoogde transferrine saturatie index werd gevon-
1808 den bij 58% van de mannen en bij 46% van de vrouwen. Afwijkingen in leverfuncties werden gezien bij 32%
1809 van de mannen en 6% van de vrouwen. Bij een beperkt deel van de patiënten werd een leverbiopt gedaan
1810 (waarschijnlijk op indicatie). Bij 42% van deze biopten werd er histologisch leverstapeling in de lever vastge-
1811 steld.(228)
- 1812 Jacobs et al. publiceerden een onderzoek waarin zij determinanten identificeerden die van invloed waren op
1813 een teveel aan ijzer bij eerstegraads verwanten van C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochro-
1814 matose. In dit onderzoek werden 224 patiënten, 428 broers en zussen, 241 kinderen en 66 ouders van patiën-
1815 ten geïncludeerd. Een verhoogde transferrinesaturatie werd gevonden bij 93% van de patiënten, 33% van de
1816 broers en zussen, 25% van de kinderen en 20% van de ouders van patiënten. Een verhoogd serumferritine
1817 werd gezien bij 86% van de patiënten, 36% van de broers en zussen, 17% van de kinderen en 27% van de
1818 ouders van patiënten. Er werd een statistisch significante relatie tussen het genotype en verhoogde transferri-
1819 nesaturatie bij eerstegraads familieleden gevonden voor de volgende mutaties: C282Y homozygoot en
1820 C282Y/H63D. Een statistisch significante relatie tussen genotype en verhoogde serumferritine concentratie
1821 werd eveneens gevonden bij de genotypen C282Y en C282Y/H63D.(230)
- 1822 In een ander onderzoek van Jacobs et al. werd de morbiditeit en mortaliteit van eerstegraads verwanten van
1823 C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose vergeleken met die van de algemene bevol-
1824 king. In dit onderzoek werden 735 eerstegraads verwanten van patiënten vergeleken met 735 personen uit de

algemene bevolking. Zij vonden een slechtere algemene gezondheid, een hoger gebruik van medicatie gerelateerd aan HH (bijv. antireumatica) en meer aan HH gerelateerde aandoeningen bij eerstegraads familieleden dan bij de algemene bevolking. Ook werd een hoger aantal personen met verhoogde transferrinesaturatie en verhoogd serumferritine gevonden bij deze groep. Een verschil in mortaliteit werd niet gezien.(229)

Mc Cune et al onderzochten de relatieve bijdrage van HFE, andere genetische factoren en exogene factoren op teveel aan ijzer bij 56 C282Y homozygote patiënten en 165 eerstegraads verwanten. Bij verwanten van patiënten bleek C282Y homozygotie de grootste risicofactor voor teveel aan ijzer. Bij compound heterozygoten was er een grotere kans op diabetes, hypertensie en hartziekten dan bij mensen zonder mutatie. Er werd geen relatie gevonden tussen de mate van teveel aan ijzer en de ernst van de morbiditeit. De auteurs concluderen dat C282Y sterk gerelateerd is aan teveel aan ijzer, maar een lage klinische penetrantie heeft.(232)

Nelson et al. onderzochten de kans op ziekte bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit onderzoek werden 279 homozygote broers en zussen van patiënten, 1265 niet-homozygote broers en zussen en 1338 partners van patiënten geïnccludeerd. Zij vonden bij homozygote broers en zussen een hogere kans op diabetes, artritis en hepatoom. Er werd geen statistisch significante relatie gevonden met het optreden van kanker, hartaandoeningen en een beroerte.(233)

Watkins et al. ten slotte onderzochten de biochemische en klinische penetrantie van hereditaire hemochromatose bij eerstegraads familieleden van patiënten met HH. Bij deze familieleden was genetische hemochromatose vastgesteld. In deze studie werden 63 patiënten geïnccludeerd, waaruit duidelijk werd dat de biochemische penetrantie weliswaar hoog, maar de klinische penetrantie laag is.(140)

Conclusie

ZEER
LAAG

Het risico op klinische hemochromatose bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose is verhoogd, maar de hoogte van dit risico is niet goed bekend.

Aleman, 2011; Bulaj, 2000; ElMBERG, 2013; Jacobs, 2007; Jacobs, 2009; McCune, 2006; Nelson, 2001; Watkins, 2008(37, 140, 225, 226, 229, 230, 232, 233)

Van bewijs naar aanbeveling

Diverse studies laten zien dat er voor C282Y homozygoten een verhoogde kans is op biochemische afwijkingen en op klachten. Hoe groot deze kans is, is moeilijk aan te geven.

De geschatte kans op een ernstige complicatie zoals levercirrose bedraagt voor C282Y homozygoten 4%, dus voor broers en zussen van een homozygoot a priori 1% ($1/4 \times 4\%$). Voor ouders of kinderen is de a priori kans minimaal 0,2%.(235). De EMQN die in 2016 eenzelfde studie publiceerde komt tot dezelfde conclusie.(114)

Publicaties die zijn verschenen sinds de vorige versie van de richtlijn laten zien dat compound heterozygotie alleen niet voldoende is om klinische verschijnselen te krijgen, maar dat het ontstaan daarvan afhankelijk is van andere factoren zoals metabool syndroom en alcoholgebruik. Daarom wordt familieonderzoek naar compound heterozygotie niet meer aanbevolen.(114)

Antwoord op uitgangsvraag

Het geschatte minimale a priori risico van 1% op ernstige morbiditeit zoals levercirrose bij eerste graadsverwanten wordt hoog genoeg bevonden om familieonderzoek naar C282Y homozygotie te rechtvaardigen.

Aanbeveling

Zwak

Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie.

Dit advies geldt voor alle broers en zussen van een index patiënt.

Voor kinderen van C282Y homozygote patiënten geldt hetzelfde advies, maar is genetisch onderzoek niet zinvol wanneer de partner van deze patiënt niet van kaukasische komaf is. Bij niet-kaukasiërs wordt de C282Y mutatie namelijk zelden of nooit aangetoond.

Ook voor ouders van C282Y homozygote patiënten kan genetisch onderzoek aangewezen zijn. Hoge leeftijd kan echter een reden zijn om hiervan af te zien.

Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar. Bij afwijkende waarden wordt behandeld conform adviezen in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.

6.2. Logistiek familieonderzoek

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvraag

Hoe directief en door wie moeten familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie worden benaderd?

Hoe is de follow-up bij familieleden met een positieve uitslag van het familieonderzoek?

Overwegingen

Er kan voor gekozen worden om de proband (eerste familielid gediagnosticeerd met homozygote C282Y HH) de familieleden te laten informeren met het advies om zich bij de huisarts te melden om onderzoek te verrichten naar de aanleg voor HH. Het lijkt zinvol om de proband enige hulp te bieden door gezamenlijk een inventarisatie te maken van de eerstegraads familieleden die benaderd zouden moeten worden en hun huisartsen, en een brief met algemene informatie mee te geven c.q. te sturen naar die familieleden en een informatiebrief naar hun huisartsen. De logistiek voor dergelijk familieonderzoek is beschikbaar op een afdeling klinische genetica waarover ieder academisch ziekenhuis beschikt. De genetisch consulenten van deze afdelingen hebben expertise in het verrichten van dit type onderzoek. De meeste grote en middelgrote perifere ziekenhuizen hebben tegenwoordig spreekuren die worden gehouden door klinisch genetici en genetisch consulenten uit de academische ziekenhuizen waardoor de praktische bereikbaarheid voor vrijwel iedere patiënt en zijn of haar familie uitstekend is. Eventueel kan de huisarts van een familielid zelf DNA onderzoek inzetten. De interpretatie van het onderzoek is eenvoudig. Alleen wanneer het familielid C282Y homozygoot blijkt te zijn dient hij/zij te worden verwezen naar een internist/hematoloog of afdeling klinische genetica voor verder familieonderzoek (als nieuwe proband met nieuwe eerstegraads verwanten). Bij alle andere uitslagen zoals heterozygotie C282Y of homozygoot normaal hoeft geen vervolgonderzoek bij het familielid of zijn ouders/kinderen plaats te vinden.

Alle nieuw geïdentificeerde homozygoten krijgen het advies om onderzoek naar teveel aan ijzer te laten verrichten. Indien er geen afwijkingen zijn dient dit onderzoek iedere 3 jaar te worden herhaald. Dit onderzoek (ferritine, TSAT) kan door de huisarts worden verricht. De patiënt dient zich iedere 3 jaar bij de huisarts te melden voor bloedonderzoek van ferritine en transferrinesaturatie. Wanneer de waardes normaal zijn komt patiënt 3 jaar later terug voor herhaling van het onderzoek. Wanneer TSAT en eventueel ferritine verhoogd zijn dient de patiënt te worden verwezen naar een internist, internist-hematoloog of MDL-arts voor verdere controles c.q. behandeling.

Voor het afsluiten van bijvoorbeeld levensverzekeringen of arbeidsongeschiktheidsverzekeringen mag de verzekeraar in bepaalde omstandigheden vragen of de betrokkene erfelijkheidsonderzoek heeft laten verrichten. Nu DNA onderzoek mogelijk is, maakt dit de situatie voor familieleden van een HH patiënt in alle gevallen gunstiger. Vroeger was er in theorie voor ieder familielid een verhoogde kans om HH te krijgen. Nu kunnen de personen die de aanleg hebben, worden geïdentificeerd. Voor hen is er eenvoudige preventieve behandeling beschikbaar. Voor de familieleden die de aanleg niet hebben, is een verhoogd risico uitgesloten. In vergelijking met de tijd dat er nog geen DNA onderzoek mogelijk was, lijkt de situatie met betrekking tot het te verzekeren risico dus verbeterd, omdat de kans voor familieleden om klachten van HH te krijgen kan worden verkleind.

Omdat teveel aan ijzer onder de 18 jaar bij HH vrijwel is uitgesloten zijn screeningsadviezen alleen van toepassing bij personen die 18 jaar of ouder zijn.

Kosten

Wanneer DNA onderzoek naar de aanleg voor HH wordt ingezet, via de huisarts, internist/hematoloog of via een afdeling genetica, zullen de kosten daarvan ten laste van de patiënt komen zodat het eigen risico van de patiënt zal worden aangesproken. Het DNA onderzoek in de academisch genetische laboratoria kent een tarief van 516,49 Euro (eind 2017). Sommige laboratoria in perifere ziekenhuizen bieden dit onderzoek aan voor een lagere prijs.

1908 Alleen met DNA onderzoek kan definitief worden bepaald of iemand wel of niet de aanleg voor HH heeft.
 1909 Wanneer de patiënt goed geïnformeerd is over de kans op klinische verschijnselen zou deze er uit oogpunt
 1910 van kostenbesparing voor kunnen kiezen om in plaats van DNA onderzoek ijzerparameters te laten bepalen
 1911 door de huisarts. Dergelijk onderzoek kost ongeveer 15 Euro. Dit zal dan wel iedere 3 jaar moeten worden
 1912 herhaald. Wanneer dit afwijkend is kan alsnog voor genetisch onderzoek worden gekozen.

1913 Wanneer een C282Y homozygote patiënt twee of meer kinderen heeft is het kosteneffectief om de partner te
 1914 testen op dragerschap van de C282Y mutatie. Als de partner geen drager is hoeft bij de kinderen geen on-
 1915 derzoek te worden verricht omdat er dan geen kans is op C282Y homozygotie.

1916 Aanbeveling

Geen gradering	Met patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen erfelijkheidsas- pecten en familieonderzoek te worden besproken (zie voor andere mogelijkheden boven- staande overwegingen). Zo nodig kan verwezen worden naar een afdeling klinische genetica. Familieleden zouden door de patiënt zelf geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor HH, in eerste instantie door middel van DNA onderzoek. Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar teveel aan ijzer te worden gedaan door middel van bloedonderzoek. Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.
-------------------	---

1917

Hoofdstuk 7. Orgaanschade

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

7.1. Achtergrond

Hereditaire hemochromatose is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door progressieve ijzerstapeling die op termijn kan leiden tot orgaanschade, met name levercirrose. Doel van vroegtijdige diagnose en behandeling is het voorkomen dan wel beperken van orgaanschade.

Aanvankelijk werd hemochromatose beschreven als hypertrofische levercirrose bij diabetes mellitus.(69) De term 'hemochromatose' werd door Von Recklinghausen in 1880 geïntroduceerd.(70) Sheldon suggereerde dat het om een 'inborn error of metabolism' zou gaan.(71) Lange tijd werd hemochromatose geassocieerd met 'diabète bronzé': cirrose, diabetes en huidpigmentatie. Sinds 1964 werden gewrichtsklachten ook vaak genoemd als uiting van hemochromatose.(36) In 1975 toonde de groep van Simon aan dat het inderdaad een erfelijke aandoening was.(72) In 1996 werden de mutaties in het HFE gen door Feder et al. beschreven.(3)

Onze kijk op de diagnose hereditaire hemochromatose is in de loop der jaren sterk veranderd. Inmiddels is bekend dat de meeste mensen met het genotype homozygote C282Y uiteindelijk geen ijzerstapeling en dus ook geen orgaanschade zullen ontwikkelen. Tevens is er veel discussie over de symptomatologie van hereditaire hemochromatose. Onderzoeken naar het voorkomen van symptomen bij patiënten met hereditaire hemochromatose worden sterk bepaald door de samenstelling van de studiepopulatie. De studies voor 1996 onderzochten met name patiënten met klachten en verschijnselen zonder HFE diagnostiek. Sinds de betreffende mutatie in het HFE gen bekend is, heeft er ook meer onderzoek onder de algemene bevolking plaatsgevonden. Hierbij bleek dat het risico op het ontwikkelen van klachten en verschijnselen van hereditaire hemochromatose veel lager is dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Al in de vorige richtlijn van 2007 werd besproken dat symptomen/verschijnselen afzonderlijk of in combinatie niet voorspellen voor de diagnose hereditaire hemochromatose.

7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade

Uitgangsvragen 7 en 8

Wat is de kans op orgaanschade (m.n. de lever) bij het stellen van de diagnose HH en zijn er factoren die hierop van invloed zijn (prognostisch), (bijv. ferritine <1000 µg/l en bij ferritine > 1000 µg/l, alcoholgebruik, overgewicht, virale infecties) en hoe toon je die aan (echo, MRI, fibroscan, leverbiopsie, virusserologie)?

Wat is de kans op orgaanschade als gevolg van HH en hoe stel je deze vast? Hoe dient follow up te geschieden na het stellen van orgaanschade?

P Patiënten met diagnose hereditaire hemochromatose

I -

C -

O Kans op eindorgaanschade (levercirrose, hepatocellulair carcinoom) en prognostische factoren

Wat te doen met patiënten bij wie schade is vastgesteld en hoe moet de follow-up dan geregeld zijn?

Welke follow up dient er gedaan te worden, indien er sprake is van orgaanschade als gevolg van hereditaire hemochromatose?

P Patiënten met hereditaire hemochromatose en eindorgaanschade

I Specifieke follow-up

C -

O Progressie eindorgaanschade (morbidity en/of mortaliteit door eindorgaanschade (bijv. hepatocellulair carcinoom en gedecompenseerde levercirrose, ook schade aan gewrichten en hart)

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studietekenen (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

Resultaten

Beschrijving studies

Uitgangsvraag 7: Van 21 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studietekarakteristieken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(179, 214, 236-254)

Een aantal artikelen is na bestudering van de volledige tekst van het artikel afgefallen omdat het artikel niet aansloot bij de uitgangsvraag.(179, 214, 238, 239, 242-244, 246, 252-254) Twee artikelen van Shizukuda et al. vielen af omdat zij dezelfde patiëntenpopulatie beschreven als een derde artikel van Shizukuda et al.(249, 251)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 10 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(236, 237, 240, 241, 244, 245, 247, 248, 250, 252)

Uitgangsvraag 8: Van 2 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studietekarakteristieken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(255, 256)

Het artikel van Gulati et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst een narratieve opinion paper te zijn en werd dus geëxcludeerd.(256) Derhalve bleef na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel alleen de studie van Beaton et al. over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(255)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag, omdat er sprake was van een grote kans op vertekening in de geïnccludeerde studies (bijvoorbeeld ten gevolge van selectieve rapportage en beperkte omschrijving van de methodologie). Ook was er sprake van indirect bewijs omdat verschillende etnische groepen zijn onderzocht, waarbij er twijfel is over de generaliseerbaarheid van de resultaten. Ook werden er grote betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd, hetgeen imprecisie impliceert.

Inhoudelijk resultaat

Leverziekte

Adams et al. onderzochten of metabool syndroom, hepatische steatose of steatohepatitis geassocieerd zijn met hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose. In deze studie werden 86 nieuw gediagnosticeerde patiënten geïnccludeerd. Allen ondergingen ook een leverbiopsie. In 27% was er sprake van een metabool syndroom. Op basis van het leverbiopsie was er in 50% sprake van een steatosis hepatis, in 21% steatohepatitis en in 44% significante fibrose. Er werd geen statistisch significant verband aangetoond tussen het metabool syndroom en fibrose. Er werd een sterke associatie gezien tussen de lever ijzerconcentratie en het optreden van fibrose. De lever ijzerconcentratie was hoger bij patiënten met fibrose.(236)

In het onderzoek van Beaton et al. werden 95 patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose geïnccludeerd. De mediane follow-up bedroeg 9,2 jaar (range 0-30 jaar). De auteurs rapporteerden dat 20% van de patiënten met HH en cirrose een hepatocellulair carcinoom kreeg. Als factoren die een statistisch significant verband hadden met overlijden noemden zij: mannelijk geslacht, hoge ferritineconcentratie, transferrinesaturatie, alanine aminotransferase concentratie, bilirubineconcentratie en creatinineconcentratie. Ook werd een significant verband gezien tussen INR, lever ijzerindex, Child Pugh score en hepatocellulair carcinoom.(255)

Gewrichtsklachten

Donnelly et al. vergeleken dragerschap van hemochromatosegenen bij patiënten die een reumatologie- en gewrichtsvervangingskliniek bezochten met een lokale controlepopulatie. In dit onderzoek werden 161 patiënten en 340 controles geïnccludeerd. Bij de patiënten waren enkele personen met een verhoogde transferrine

- 2008 saturatie of een verhoogde serumferritine concentratie. Patiënten bleken vaker drager te zijn van een C282Y
2009 mutatie.(240)
- 2010 In het onderzoek van Ross et al. werd de associatie tussen HFE genmutaties en artrose onderzocht. In dit onder-
2011 zoek werden 176 patiënten met artrose van de hand en 2.138 controlepersonen uit de algemene populatie
2012 geïncludeerd. Er bleek geen verschil te zijn tussen patiënten en controles voor wt/wt, H63D/wt, H63D/H63D
2013 en C282Y/C282Y. Wel bleek er bij patiënten vaker sprake te zijn van C282Y/wt, vooral bij personen > 65
2014 jaar. Het is niet bekend of de dragers van de genmutaties bekend waren met de diagnose hemochroma-
2015 tose.(248)
- 2016 **Diabetes mellitus**
- 2017 Moczulski et al. onderzochten of er een associatie is tussen C282Y en H63D mutaties en diabetische nefropa-
2018 thie bij patiënten met type 2 diabetes. Zij includeerden daarvoor 563 patiënten met type 2 diabetes en ver-
2019 geleken deze met gezonde controles uit een lokale fabriek. Er bleek verhoogd risico op C282Y mutatie bij pa-
2020 tiënten met diabetes. Bij patiënten met een H63D mutatie bleek er juist een associatie met diabetische nefropa-
2021 thie. Het is niet bekend of de patiënten in deze studie reeds bekend waren met de diagnose hereditaire hemo-
2022 chromatose.(245)
- 2023 Rong et al. publiceerden een systematische review waarin zij het verband tussen mutatie in HFE-genen en het
2024 risico op diabetes mellitus onderzochten. In deze review werden 23 studies met in totaal 5.528 patiënten met
2025 diabetes mellitus en 6.920 controles geïncludeerd. Er bleek geen relatie te zijn tussen C282Y mutatie en het
2026 optreden van diabetes mellitus. Wel werd er een verband te zijn tussen H63D mutatie en het optreden van
2027 diabetes mellitus (OR: 1,20; 95% BI: 1,03-1,41).(247)
- 2028 **Overig (waaronder cardiaal)**
- 2029 Asberg et al. vergeleken met gegevens uit een bevolkingsonderzoek de morbiditeit van de 297 personen bij
2030 wie middels screening hereditaire hemochromatose (homozygoot C282Y) was ontdekt met die van een contro-
2031 lepopulatie. Er werd gebruik gemaakt van een vragenlijst, lichamelijk onderzoek en bloed onderzoek. Er bleek
2032 geen verschil te zijn in algemene gezondheid en mentale aandoeningen. De gescreende patiënten hadden min-
2033 der vaak angina pectoris, maar vaker artrose, knieklachten, hypothyroïdie en gebruikten vaker thyroxine en
2034 antihypertensiva.(237)
- 2035 In het prospectieve onderzoek van Ellervik et al. werd het risico van hereditaire hemochromatose op sympto-
2036 matische carotiden atherosclerose, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische beroerte onder-
2037 zocht. In dit onderzoek werden 701 patiënten met carotis atherosclerose en 2.777 controlepersonen geïnclu-
2038 deerd, en ook was er een prospectief onderzoek onder 9.178 personen uit de algemene bevolking. Uit dit on-
2039 derzoek bleek geen significant verband tussen genotype en atherosclerose.(241)
- 2040 Shizukuda et al. onderzochten of afwijkingen in de linkerventrikelfunctie gevonden kunnen worden bij asymp-
2041 tomatische patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit patiënt-controle onderzoek werden onder meer 22
2042 nieuw gediagnostiseerde patiënten met hemochromatose vergeleken met 21 gezonde controles. Voor de
2043 meeste onderzochte parameters bleek er geen verschil te zijn tussen de beide groepen. Wel was er bij patiën-
2044 ten een verhoging van de atriumcontractie die mogelijk vroeg herkenbaar zou zijn. (250)
- 2045 Een meta-analyse van de data was niet mogelijk, vanwege te grote verschillen in opzet van de onderzoeken.

2046 **Conclusies**

ZEER LAAG	Een hoge lever ijzerconcentratie lijkt bij nieuw gediagnostiseerde patiënten met hereditaire hemochromatose geassocieerd met het optreden van fibrose. <i>Adams, 2006(236)</i>
ZEER LAAG	Bij patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose is de kans op het krijgen van een hepatocellulair carcinoom verhoogd. <i>Beaton, 2006(255)</i>

2048

ZEER LAAG	Er is geen solide bewijs voor een causaal verband tussen hereditaire hemochromatose en specifieke symptomen of aandoeningen (waaronder diabetes mellitus, gewrichtsklachten, schildklier-aandoeningen, hart- en vaatziekten, seksuele dysfunctie), behalve leverfibrose/cirrose. <i>Asberg, 2002; Donnelly, 2010; Ellervik, 2007; Moczulski, 2001; Rong, 2012; Ross, 2003; Shizukuda, 2006(237, 240, 241, 248, 250) (245, 247)</i>
	Het is niet bekend welke follow-up het meest effectief is bij patiënten met hereditaire hemochromatose indien eindorgaanschade is vastgesteld.

Van bewijs naar aanbeveling

Reeds in de oude richtlijn werd besproken dat de kwaliteit van bewijs laag is. Onderzoeken werden verricht voordat genetisch onderzoek beschikbaar was. Er werd geen eenduidige definitie van HH gehanteerd. Tevens was de methodologische kwaliteit veelal laag. Ook bij de huidige update van de literatuur is de kwaliteit van het bewijs zeer laag. De werkgroep heeft daarom, na het systematische literatuuronderzoek, gebruik gemaakt van ondersteunend bewijs uit de medische literatuur. Deze artikelen zijn niet via systematisch literatuuronderzoek verkregen, en worden ook niet op systematische wijze gerapporteerd, maar geven wel ondersteuning aan de gegeven aanbevelingen. Hieronder volgt derhalve nog extra aandacht voor twee specifieke orgaanschades: leverziekte en artropathie.

Leverziekte

Er zijn geen goede cijfers beschikbaar over hoeveel patiënten met hereditaire hemochromatose daadwerkelijk leverziekte en met name levercirrose hebben ontwikkeld. Hereditaire hemochromatose is zelden een indicatie voor levertransplantatie.(257, 258) De kans op levercirrose door HH is klein.(121, 150) Meerdere studies beschrijven dat de kans op cirrose met name bij een ferritine < 1000 µg/l erg klein is.(150, 181, 182, 193, 259) Levercirrose is een bekende risicofactor voor hepatocellulair carcinoom. Ook bij levercirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose is dit aangetoond.(255, 260)

Leverschade wordt in eerste instantie onderzocht middels bloedonderzoek en echo van de lever. De gouden standaard voor het aantonen van leverfibrose of cirrose is het leverbiopt, met name bij patiënten zonder evidente cirrose op beeldvorming. De fibroscan kan een waardevol en bruikbaar alternatief zijn voor het leverbiopt, maar deze is nog niet voor deze indicatie gevalideerd.

Gewrichtsklachten

Gewrichtsklachten komen in de algemene bevolking veel voor. Deze klachten werden in het verleden bij hoge percentages HH patiënten gerapporteerd, tot 95 % toe (EASL).(106) Deze gegevens waren echter afkomstig uit patiëntengroepen die waren geselecteerd op basis van klachten, en veelal nog van vóór de ontdekking van het HFE-gen. Verder geldt voor alle publicaties dat er verschillende definities van de gewrichtsklachten worden gehanteerd: gewrichtspijn – artralgie – artrose - artropathie klinisch, dan wel radiologisch vastgesteld. Tevens zijn er verschillende manieren van dataselectie: zelf rapportering middels vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek en gewrichtsvervangende operaties.

Vanaf 1964 zijn er talloze publicaties verschenen over de gewrichtsklachten van patiënten met hereditaire hemochromatose.(36) Veel artsen die deze patiënten behandelen herkennen dit ook. Vaak worden de reeds boven genoemde studies van Beutler en Waalen geciteerd.(42, 261) Zij onderzochten een redelijk grote patiëntengroep en een uitgebreide controlegroep en toonden geen hogere prevalentie van klachten en verschijnselen die vaak met hereditaire hemochromatose in verband worden gebracht. De laatste jaren zijn nog enkele studies verricht, waarbij grote aantallen hereditaire hemochromatose patiënten en controlepersonen betrokken waren. De prevalentie van gewrichtsklachten werd onderzocht in beide groepen.(37-40, 262-266) In enkele publicaties werd gekeken naar het vóórkomen van gewrichtsvervangende operaties als maat voor de gewrichtsklachten.(37, 38, 40) Uit deze onderzoeken komt naar voren dat hereditaire hemochromatose patiënten 2 tot 9 keer meer kans hebben op gewrichtsklachten/-operaties dan controlepersonen. Het valt hierbij op dat bij de HH-patiënten deze klachten op jongere leeftijd optreden, en dat met name de MCP-gewrichten aangedaan zijn. De gewrichtsklachten treden vaak al op 8 – 9 jaar vóór het stellen van de diagnose hereditaire hemochromatose. Er zijn studies die een relatie van de gewrichtsklachten met de overmaat aan ijzer aangeven,

2091 maar andere, waarbij de gewrichtsklachten een vroeg optredend symptoom zijn, en de aanleiding vormen tot
2092 de diagnose hereditaire hemochromatose.

2093 Gewrichtsklachten worden op geleide van klachten meestal behandeld met pijnstillers zoals paracetamol en
2094 NSAID's. Bij persisterende invaliderende klachten en radiologische gewrichtsschade kan verwijzing naar een
2095 orthopedisch chirurg overwogen worden voor eventuele gewrichtsvervangende chirurgie.

2096 Rationale

2097 Hereditaire hemochromatose is een systeemziekte en hoewel vaak goede data ontbreken, zijn er aanwijzingen
2098 dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot ernstige orgaanschade, met name levercirrose. Vroege diag-
2099 nose en behandeling zijn dan ook wenselijk. Derhalve is de commissie van mening dat een clinicus alert moet
2100 zijn en de diagnose waar nodig moet overwegen dan wel uitsluiten als verklaring voor orgaanschade. Er lijkt
2101 echter een spanningsveld te zijn tussen 'experience' en tegenstrijdige 'evidence' wat betreft symptomatologie.
2102 Dat betekent dat wanneer hereditaire hemochromatose wordt gediagnosticeerd, er niet altijd met zekerheid
2103 een causaal verband met klachten vastgesteld kan worden.

2104 De commissie adviseert om bij de diagnose hereditaire hemochromatose de patiënt te onderzoeken op or-
2105 gaanschade in eerste instantie op basis van klinische en niet-invasieve testen. Biochemisch onderzoek aange-
2106 vuld door een echo van de lever is vaak voldoende als initieel onderzoek naar cirrose. Dit onderzoek kan aan-
2107 gevuld worden middels een leverbiopsie om fibrose dan wel een vroeg stadium cirrose te onderkennen. De fi-
2108 broscan is een veelbelovende techniek voor niet-invasief onderzoek naar fibrose/cirrose. De fibroscan is echter
2109 nog niet voldoende onderzocht dan wel gevalideerd voor hereditaire hemochromatose.(267-269) Met name
2110 bij nieuw gediagnosticeerde hereditaire hemochromatose patiënten met een ferritine >1000 µg/l, adviseert
2111 de commissie de diagnose levercirrose uit te sluiten.(150, 181, 182, 193, 259)

2112 Levercirrose is een belangrijke risicofactor voor hepatocellulair carcinoom. Indien er sprake is van levercirrose
2113 op basis van hereditaire hemochromatose is screening op hepatocellulair carcinoom geïndiceerd conform de
2114 richtlijnen van de EASL en de AASLD middels halfjaarlijks echo lever.(106, 153) Er is geen plaats meer voor
2115 standaard alfafoetoproteïne in het screenen naar hepatocellulair carcinoom.

2116 Er zijn geen data gevonden over hoe om te gaan met orgaanschade nadat de diagnose hereditaire hemochro-
2117 matose is vastgesteld en adequate behandeling heeft plaatsgevonden. Op basis van de huidige gegevens is
2118 er geen indicatie om na diagnose en adequate behandeling van hereditaire hemochromatose te blijven contro-
2119 leren op orgaanschade. Indien er sprake is van orgaanschade zijn er geen aparte aanbevelingen vanuit de
2120 commissie. De commissie verwijst hiervoor naar de richtlijnen/protocollen voor elke afzonderlijke ziekte/aan-
2121 doening.

2122 Aanbeveling

Sterk	Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaan- schade te onderzoeken middels klinische en niet-invasieve testen. Met name bij een ferritine >1000 µg/l wordt extra aandacht geadviseerd voor het uitsluiten van leverfibrose en -cir- rose.
-------	--

Sterk	Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepa- tocellulair carcinoom geadviseerd middels echografie van de lever, conform de richtlijnen van de AASLD en de EASL. Er is geen plaats meer voor standaard alfafoetoproteïne bepaling. Wanneer er verdenking is op orgaanschade van de lever, zoals een cirrose dan wel een an- dere primaire leverziekte, is verwijzing naar de MDL-arts geïndiceerd.
-------	---

Zwak	Er is onvoldoende conclusief bewijs dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot artropathie. Desondanks wordt alertheid op hereditaire hemochromatose als mogelijke oorzaak geadvi- seerd met name bij artropathie op jonge leeftijd en artropathie van de MCP (2 ^e tot 5 ^e straal) gewrichten.
------	--

Zwak	Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochro- matose en een aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de
------	--

2126

	clanicus geadviseerd om alert te zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten.
--	--

2127

Zwak	Er zijn geen specifieke adviezen t.a.v. follow-up en behandeling van orgaanschade die is opgetreden als gevolg van hereditaire hemochromatose. Verwezen wordt naar de desbetreffende richtlijnen.
------	---

ter informatie

Bijlagen.

Bijlage 1. Belangenverklaringen

Naam	Hoofdfunctie	Nevenfunctie	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Alexander Rennings	Internist Radboudumc en St. Maartenskliniek	Lid werkgroep geneesmiddelen van de Orde	-	-	Voor mijn aanstelling binnen het Radboudumc waarbij ik de voortrekkersrol heb voor de patiëntenzorg hemochromatose is het belangrijk dat ik mij daarin landelijk profileer Medisch adviseur HVN, vergoeding: onkosten	-	-	Werk in het Radboudumc nauw samen met Dorine Swinkels binnen het expertisecentrum ijzerstofwisselingsziekten
Mariska Tuut	Eigenaar PROVA	-	-	-	-	-	-	-
Cees van Deursen	Internist Zuyderland MC	-	-	-	Medisch adviseur HVN, sinds 2000, vergoeding: onkosten	-	-	-
Esther Jacobs	Internist-hematoloog	Lid commissie richtlijnen NvVH	-	-	Medisch adviseur HVN, vergoeding: onkosten	-	-	-
Dorine Swinkels	Hoogleraar experimentele klinische chemie	-	-	-	Lid Medische Adviesraad HVN, sinds 1999, vergoeding: pro deo Primus inter pares van het Radboudumc expertisecentrum zeldzame aandoeningen van de ijzerstofwisseling	-	Ik ben een werknemer van het Radboudumc dat analyses van het ijzerhormoon hepcidine en ijzergenen aanbiedt voor wetenschappelijk onderzoek, patiëntenzorg en farmaceutische industrie	-
Khalida Soufidi	Maag Darm en Leverarts	-	-	-	-	-	-	-
Jacques Giltay	Klinisch geneticus	-	-	-	-	-	-	-
Menno van der Waart	Bestuurslid HVN	Lid Bondsraad Consumentenbond	-	-	Lid bestuur HVN, speerpunt P&R, sinds 2015, vergoeding: onkosten	-	-	-
Henk Jacobs	Voorzitter HVN	-	-	-	Lid bestuur HVN, vergoeding: onkosten	-	-	-
Sebastiaan van Koe-verden	Radioloog Radboudumc	-	-	-	-	-	-	-

Bijlage 2. Literatuursearch, update 2017

De literatuursearch voor alle uitgangsvragen is uitgevoerd op 8 november 2016, in Medline.

Searchstrategie

- 1 Hemochromatosis/ (7619)
- 2 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).tw. (7832)
- 3 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).kf. (1234)
- 4 or/1-3 (9802)
- 5 (dutch or english or german or french).la. (24050408)
- 6 4 and 5 (8809)
- 7 DIAGNOSTIC STUDIES.ti. (363)
- 8 exp "Sensitivity and Specificity"/ (493164)
- 9 sensitivity.tw. (646587)
- 10 specificity.tw. (383918)
- 11 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (1709)
- 12 post-test probability.tw. (453)
- 13 predictive value\$.tw. (85473)
- 14 likelihood ratio\$.tw. (11824)
- 15 (false adj (negative\$1 or positive\$1)).ti,ab. (64995)
- 16 or/8-15 (1263237)
- 17 6 and 16 (407)
- 18 Phlebotomy/ (2685)
- 19 (phlebotom* or (blood adj3 letting)).tw. (7242)
- 20 (phlebotom* or (blood adj3 letting)).kf. (399)
- 21 or/18-20 (9044)
- 22 17 and 21 (42)
- 23 exp Magnetic Resonance Imaging/ (365884)
- 24 magnetic resonance imaging.tw. (171335)
- 25 mri.tw. (182025)
- 26 magnetic resonance imaging.kf. (13831)
- 27 mri.kf. (13950)
- 28 or/23-27 (468224)
- 29 17 and 28 (49)
- 30 c282Y.ti. (382)
- 31 limit 30 to medline (356)
- 32 HFE protein.rn. (1802)
- 33 HFE protein.tw. (106)
- 34 Hemochromatosis/ge (3318)
- 35 ((C282Y adj3 mutat*) or (H63D adj3 mutat*)).tw. (1074)
- 36 ((C282Y adj3 mutat*) or (H63D adj3 mutat*)).kf. (2)
- 37 HFE protein.kf. (2)
- 38 or/32-37 (4129)
- 39 c282Y.tw. (1492)
- 40 38 or 39 (4209)
- 41 17 and 40 (201)
- 42 22 or 29 or 41 (258)=vr1 diagnose**
- 43 from 42 keep 1-251 (251)
- 44 lifetime risk.ti. (255)
- 45 6 and 44 (0)
- 46 lifetime risk.tw. (2933)
- 47 6 and 46 (4)
- 48 (familial adj3 risk).tw. (3464)
- 49 Genetic Testing/ (31149)
- 50 Genetic Counseling/ (12823)
- 51 (genetic adj3 test*).tw. (21989)
- 52 (genetic adj3 test*).kf. (867)
- 53 Genetic Predisposition to Disease/ (112385)
- 54 (genetic adj3 predisposi*).tw. (12280)
- 55 (genetic adj3 predisposi*).kf. (200)
- 56 or/48-55 (168365)
- 57 6 and 56 (795)
- 58 Morbidity/ (26762)
- 59 morbidity*.tw. (310642)
- 60 morbidity*.kf. (4536)
- 61 symptomat*.ti. (25867)

2195 62 clinical express*.tw. (4351)
 2196 63 (iron adj3 storage?).tw. (2506)
 2197 64 (iron adj3 storage?).kf. (18)
 2198 65 or/58-64 (355925)
 2199 66 57 and 65 (74)
 2200 67 66 (74)
 2201 68 limit 67 to humans (66)
 2202 69 53 or 54 or 55 (120880)
 2203 70 exp risk/ (989087)
 2204 71 risk.tw,kf. (1601466)
 2205 72 70 or 71 (2010894)
 2206 73 6 and 69 and 72 (142)
 2207 74 "mccune \$.fc_auts. and "2006".fc_pubyr. and "554".fc_pg. (1)
 2208 75 (clinical adj3 penetran*).tw. (297)
 2209 76 (disease adj3 expres*).tw. (10845)
 2210 77 (disease adj3 expres*).kf. (3)
 2211 78 (clinical adj3 express*).tw. (12276)
 2212 79 (clinical adj3 express*).kf. (5)
 2213 80 Phenotype/ (200882)
 2214 81 phenotyp*.tw,kf. (458879)
 2215 82 or/75-81 (556221)
 2216 83 6 and 82 (810)
 2217 84 6 and 69 and 82 (71)
 2218 85 57 and 82 (203)
 2219 86 exp Family Health/ or exp Family Characteristics/ (78396)
 2220 87 72 or 86 (2071440)
 2221 88 85 and 87 (79)
 2222 89 di.fs. (2255566)
 2223 90 83 and 89 (223)
 2224 91 exp nuclear family/ or siblings/ (109091)
 2225 92 83 and 91 (3)
 2226 93 (family or relative* or sibling?).tw. (1789001)
 2227 94 (family or relative* or sibling?).kf. (44803)
 2228 95 91 or 93 or 94 (1889278)
 2229 96 6 and 95 (953)
 2230 97 82 and 96 (202)
 2231 98 ge.fs. (2916721)
 2232 99 iron.kf,tw. (155301)
 2233 100 97 and 99 (172)
 2234 101 65 and 96 (84)
 2235 102 101 (84)
 2236 **103 limit 102 to humans (78)= vr2 familie onderzoek**
 2237 104 from 103 keep 1-76 (76)
 2238 105 (compound adj3 heterozyg*).tw. (8079)
 2239 106 (compound adj3 heterozyg*).kf. (68)
 2240 107 105 or 106 (8088)
 2241 108 6 and 107 (285)
 2242 109 Iron Overload/ (3634)
 2243 110 Hemosiderosis/ (2502)
 2244 111 ((iron adj3 overload) or hemosideros?s).tw. (9671)
 2245 112 ((iron adj3 overload) or hemosideros?s).kf. (842)
 2246 113 or/109-112 (11828)
 2247 114 63 or 64 or 113 (13950)
 2248 **115 6 and 113 and 107 (161)=vr3 compound heterozygotie**
 2249 116 from 115 keep 1-157 (157)
 2250 117 "ong\$.fc_auts. and "hfe".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. (3)
 2251 118 exp Ferritins/ (18154)
 2252 119 ferritin?.tw,kf. (24020)
 2253 120 Blood Component Removal/ (4080)
 2254 121 (blood adj3 component adj3 removal?).tw. (5)
 2255 122 (apheres?s or pheres?s).tw. (6225)
 2256 123 (apheres?s or pheres?s).kf. (327)
 2257 124 118 or 119 (28469)
 2258 125 120 or 121 or 122 or 123 (8018)
 2259 126 21 or 125 (16994)
 2260 127 6 and 124 and 126 (338)

- 2261 128 normalisation.tw,kf. (42872)
- 2262 129 127 and 128 (18)
- 2263 130 (target* or limit* or value* or concentrati* or level*).tw,kf. (6929742)
- 2264 131 128 or 130 (6948928)
- 2265 132 127 and 131 (237)
- 2266 133 from 132 keep 10 (1)
- 2267 134 132 (237)
- 2268 135 limit 134 to humans (218)
- 2269 136 (target* or limit* or value* or concentrati* or level*).ti,kf. (831089)
- 2270 137 135 and 136 (18)
- 2271 138 exp Ferritins/bl (8832)
- 2272 139 136 or 138 (838468)
- 2273 **140 135 and 139 (119)= vr 4 en 5 ferritine waarden**
- 2274 141 from 140 keep 1-116 (116)
- 2275 142 erythrocytapheresis.mp. (7)
- 2276 143 Erythrocytapheresis.tw,kf. (181)
- 2277 144 (proton adj3 pump adj5 inhibit*).tw,kf. (11468)
- 2278 145 Chelation Therapy/ (1288)
- 2279 146 (chelation adj3 therap*).tw,kf. (2496)
- 2280 147 21 or 143 or 144 or 145 or 146 (23723)
- 2281 148 6 and 147 (887)
- 2282 149 (proton adj3 pump adj5 inhibit*).ti,kf. (3802)
- 2283 150 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
- 2284 151 randomized controlled trial.pt. (434822)
- 2285 152 controlled clinical trial.pt. (91892)
- 2286 153 (randomized or randomised).ab. (451617)
- 2287 154 placebo.ab. (180951)
- 2288 155 drug therapy.fs. (1923428)
- 2289 156 randomly.ab. (266794)
- 2290 157 trial.ab. (391050)
- 2291 158 groups.ab. (1657086)
- 2292 159 or/151-158 (3951645)
- 2293 160 159 not (exp animals/ not humans/) (3410777)
- 2294 161 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
- 2295 162 "filter systematic reviews".ti. (0)
- 2296 163 meta analysis.pt. (75231)
- 2297 164 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (133188)
- 2298 165 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6401)
- 2299 166 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (106891)
- 2300 167 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8568)
- 2301 168 medline.tw. and review.pt. (61178)
- 2302 169 (pooled adj3 analy*).tw. (12912)
- 2303 170 or/163-169 (236246)
- 2304 171 "filter systematic reviews".ti. (0)
- 2305 172 "cochrane\$.fc_jour. (16296)
- 2306 173 170 or 172 (237879)
- 2307 **174 148 and (160 or 173) (170)= vr6 therapiekeuze**
- 2308 175 from 174 keep 1-161 (161)
- 2309 176 prognosis/ or probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ or likelihood functions/ or logistic models/
- 2310 or proportional hazards models/ (635608)
- 2311 177 ((risk adj3 prediction) or (predictor adj3 variabl??) or (increas* adj3 risk)).tw. (194830)
- 2312 178 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding*
- 2313 or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3
- 2314 models))))).tw. (2700637)
- 2315 179 or/176-178 (3165615)
- 2316 180 6 and 179 (1272)
- 2317 181 exp Liver Cirrhosis/ (79366)
- 2318 182 Carcinoma, Hepatocellular/ (69545)
- 2319 183 Heart Failure/ (99052)
- 2320 184 exp Diabetes Mellitus/ (362409)
- 2321 185 rheumatic diseases/ or arthritis, rheumatoid/ or gout/ or osteoarthritis/ (143699)
- 2322 186 Erectile Dysfunction/ (16282)
- 2323 187 Libido/ (4387)
- 2324 188 Sexual Dysfunction, Physiological/ (8183)
- 2325 189 ((liver adj3 cirrhosis) or (hepatocellular adj3 carcin*) or (heart adj3 failure) or diabetes).tw,kf. (643780)
- 2326 190 ((joint adj3 pain) or libido or impotence or amenorr*).tw,kf. (30665)

- 2327 191 (hypothyroidis* or dysrhythmia*).tw,kf. (31985)
 2328 192 Hypothyroidism/ (25617)
 2329 193 exp Arrhythmias, Cardiac/ (184157)
 2330 194 Amenorrhea/ (9628)
 2331 195 or/181-194 (1245454)
 2332 196 180 and 195 (393)
 2333 197 (hypothyroidis* or dysrhythmia*).ti,kf. (14490)
 2334 198 ((joint adj3 pain) or libido or impotence or amenorr*).ti,kf. (9405)
 2335 199 ((liver adj3 cirrhosis) or (hepatocellular adj3 carcin*) or (heart adj3 failure) or diabetes).ti,kf. (328575)
 2336 200 181 or 182 or 183 or 184 or 185 or 186 or 187 or 188 or 192 or 193 or 194 or 197 or 198 or 199 (1031181)
 2337 201 180 and 200 (270)
 2338 202 case reports/ (1835398)
 2339 203 201 not 202 (247)
 2340 204 *Hemochromatosis/ (6057)
 2341 205 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).ti. (4998)
 2342 206 204 or 205 or 3 (6516)
 2343 207 203 and 206 (122)
 2344 208 Hemochromatosis/co (1596)
 2345 209 206 or 208 (6779)
 2346 210 203 and 209 (130)
 2347 211 1 or 205 or 3 (8010)
 2348 212 211 and 179 and 4 and 200 (189)
 2349 213 200 or 208 (1032082)
 2350 **214 211 and 179 and 5 and 213 (250)= vraag 7 kans orgaanschade**
 2351 215 from 214 keep 1-246 (246)
 2352 216 follow up.ti. (84115)
 2353 217 200 and 211 and 216 (1)
 2354 218 patient care planning/ or case management/ (45263)
 2355 219 200 and 211 and 218 (1)
 2356 220 200 and 211 (1626)
 2357 221 Follow-Up Studies/ (565907)
 2358 222 220 and 221 (36)
 2359 223 Survival Rate/ (145002)
 2360 224 200 and 211 and (221 or 223) (42)
 2361 225 200 and 211 and 173 (8)
 2362 **226 224 or 225 (50) = vraag 8 follow up**

2363 *Searchopbrengst*

Naam file	Aantal referenties
Vr1 diagnose	258
Vr2 familieonderzoek	78
Vr3 compoundheterozygotie	161
Vr4 en 5 ferritiewaarden	119
Vr6 therapiekeuze	170
Vr7 kans orgaanschade	250
Vr8 followup systrev	50

2364

Bijlage 3. Literatuurselectie, update 2017

Bij de literatuursearch is niet ingeperkt op een specifieke tijdperiode. Omdat de werkgroep verwacht dat evidence gepubliceerd vanaf 2000 van een hogere kwaliteit en beter toepasbaar is, is er bij de selectie onderscheid gemaakt in publicaties verschenen voor 2000 en publicaties verschenen vanaf 2000. Alle abstracts verschenen vanaf 2000 zijn bestudeerd, waarbij is gecontroleerd of dit abstract aansluit bij een uitgangsvraag en of het systematisch onderzoek betreft. Bij uitgangsvragen waar de selectie vanaf 2000 onvoldoende resultaat gaf, werd ook gekeken naar evidence die voor 2000 werd gepubliceerd. Dit leidde tot de selectie in onderstaande tabel. De artikelen die geselecteerd zijn voor beantwoording van de uitgangsvraag zijn in volledige tekst bestudeerd. Dit heeft geleid tot een nadere selectie, die bij de betreffende uitgangsvragen is beschreven.

Naam file	Aantal referenties	Gepubliceerd voor 2000	Gepubliceerd vanaf 2000	Geselecteerd voor beantwoording uitgangsvraag op basis van kwaliteit en inhoud
Vr1 diagnose	258	57	201	16
Vr2 familieonderzoek	78	33	45	14
Vr3 compoundheterozygotie	161	17	144	23
Vr4 en 5 ferritinewaarden	119	35	84	4: 3 5: 7
Vr6 therapiekeuze	170	44	126	5
Vr7 kans orgaanschade	250	86	164	21
Vr8 followup systrev	50	22	28	2

Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken update 2017

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekarakteristieken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Acton	2001	x	x							Lab klinische genetica, ziekenhuis, VS	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken 'herkomst' (verwijzer) aanvragen genetisch onderzoek naar hemochromatose, onderzoeken relatie tussen klinische verdenking en genetisch resultaat	-	526 specimens van patiënten die waren verwezen voor genetisch onderzoek	-	-	Associatie tussen verwijzer en testuitslag, en tussen klinische verdenking en testuitslag	Associatie tussen klinische verdenking en testuitslag: Waarschijnlijke hemochromatose: 61% C282Y/C282Y, 23% C282Y-H63D, 7% H63D/H63D, 5% C282Y/-, 0% H63D/- en 5% -/-. Bij familie van patiënt: 7% C282Y/C282Y, 11% C282Y/H63D, 3% H63D/H63D, 43% C282Y/-, 14% H63D/- en 23% -/-. Controle algemene bevolking: 0,7% C282Y/C282Y, 4% C282Y/H63D, 3% H63D/H63D, 11% C282Y/-, 20% H63D/- en 63% -/-	Artsen die patiënten verwijzen voor genetisch onderzoek hebben vaak patiënten geïdentificeerd met typische HFE-genotypes. En, testen op HFE mutaties is zinvol bij familie van patiënten met hemochromatose of teveel aan ijzer om hemochromatose te ontdekken	Retrospectief onderzoek, selecte groep patiënten, uitgevoerd in VS populatie (vergelijkbaar met West-Europees?)	
Adams	2006							x		Ziekenhuis, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken of metabool syndroom en hepatische steatose of steatohepatitis geassocieerd zijn met hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	86 nieuw gediagnostiseerde patiënten met hereditaire hemochromatose bij wie een biopsie was gedaan; 67 homozygoot C282Y, 19 compound heterozygoot C282Y/H63D; gem lft 53 (sd 12), 79% man	-	-	Relatie tussen metabool syndroom, steatose en fibrose	Geen statistisch significant verschil in optreden fibrose bij al dan niet metabool syndroom (verschillende variabelen), ook niet bij subanalyse van genotypen Bij hepatische steatose lager fibrose stadium (p<0,03), minder significante fibrose (37% vs 60%; p=0,05) Sterke associatie tussen lever	Metabool syndroom en leververvetting zijn niet geassocieerd met leverfibrose bij patiënten met hemochromatose en teveel aan ijzer.	Geen meenemen van ferritine e.d.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		ijzerconcentratie en fibrose (r=0,6; p<0,001). Leverijzerconcentratie hoger bij fibrose (21574 vs 7978 µg/g; p < 0,001). Hogere hepatische fibrose score bij grote alcoholconsumptie (2,6 vs 1,2; p=0,03)			
Adams	2009	x	x								Case report en opinion paper									Geen systematisch onderzoek	Exclusie
Adams	2001				x					Universitair ziekenhuis, Canada	Retrospectief dossieronderzoek	Bepalen of er een drempelwaarde van teveel aan ijzer is die leidt tot cirrose bij C282Y homozygoten	-	100 C282Y homozygoten, 62 man, gem lft 51 (range 18-74), exclusie alcoholmisbruik en chronische virale hepatitis, met en zonder cirrose	-	-	Vergelijking patiënten met en zonder cirrose	Lever ijzerconcentratie hoger in patiënten met (gem 448 µmol/g) dan bij patiënten zonder cirrose (gem 202 µmol/g); p<0,0001. Optimale drempel voor predictie cirrose: 283 µg/g. Bij die drempel: sens 85%, spec 84%, LR+ 5,2, LR- 0,18	Teveel aan ijzer in de lever > 283 µmol/g is geassocieerd met cirrose. Maar, er zijn ook andere factoren van belang. Vroege diagnose van hemochromatose is van belang om cirrose te voorkomen	Groot, selectieve populatie, retrospectieve analyse, methoden zeer beperkt omschreven	Beperkte relevantie, vanwege noodzaak bepaling lever ijzerconcentratie
Aerts	2016					x				Afdeling interne geneeskunde, ziekenhuis, NL	Retrospectief cohortonderzoek	Onderzoeken of chronisch gebruik van protonpompremmer de benodigde frequentie van flebotomie reduceert bij patiënten met hereditaire hemochromatose	ten minste 2-3 jaar, max 9 jaar	57 patiënten met hereditaire hemochromatose, homozygoot C282Y, met onderhoudsbehandeling flebotomie. 12 patiënten met data voor en na gebruik protonpompremmer, 9 patiënten met data gebruik protonpompremmer,	-	-	Relatie tussen gebruik protonpompremer en aantal benodigde flebotomieën	Bij groep patiënten met data voor en tijdens gebruik protonpompremer: gem 3,17 flebotomieën per jaar voor en 0,50 tijdens gebruik protonpompremer (p=0,002).	Behandeling met protonpompremer gedurende ten minste 2 jaar vermindert het aantal benodigde flebotomieën per jaar bij patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y om het serum ferritine < 100 µg/l te houden	Groot, retrospectieve analyse. Zeer weinig patiënten in voor-tijdens analyse. Reden van protonpompremer kan interfererend werken	

Study ID	Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														36 patiënten zonder protonpompremmers							
Aguilar-Martinez	2001		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Aleman	2011	x								9 universiteitsziekenhuizen, Zweden	Prospectief cohort-onderzoek	Onderzoeken relatie tussen manier van ontdekken hereditaire hemochromatose en prognose	gem 11,9 jaar	373 patiënten met hemochromatose, 61% homozygoot C282Y, fors aantal patiënten zonder genotypering, gem lft bij diagnose 48 (sd 14). Identificatie hemochromatose: check-up: 41%, familie screening: 12%, artralgie: 6%, overige symptomen: 29%, leveraandoening: 29%	-	-	Vergelijking tussen groepen identificatiewijze qua symptomen/prognose	Minder symptomen bij patiënten die bij check ups geïdentificeerd waren. % patiënten met diabetes mellitus lager bij personen die via check ups geïdentificeerd waren in vergelijking met patiënten met leveraandoeningen. Serum ferritine lager en teveel aan ijzer in de lever hoger bij patiënten die bij health check ups geïdentificeerd waren dan bij leveraandoeningen of artralgie. Meer cirrose bij patiënten met leveraandoeningen of andere symptomen dan bij patiënten die via check up geïdentificeerd waren. Meer mortaliteit	Check ups en screening zorgen voor vroege ontdekking van hereditaire hemochromatose op jongere leeftijd en met minder leverfibrose.	Mogelijke lead time bias. Geen vergelijkende opzet	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		vanwege leveraan- doeningen bij patiën- ten die met leveraan- doeningen gediagnos- tiseerd waren dan bij de overige groepen. Lage mortaliteit bij groepen die via check up of familie scree- ning geïdentificeerd waren.			
Allen	2008		x																		Opgeno- men in meta-ana- lyse Neghina, 2011; daarom hier exclu- sie
Alustiza	2004	x								Afdelin- gen radi- ologie, alge- mene zieken- huizen, Spanje	Pro- spec- tieve vergelij- king MRI met le- verbiop- ten, ge- blin- deerd	Onderzoeken ac- curatesse MRI in kwantificeren ij- zerconcentratie in de lever	-	112 patiënten die al leverbiopsie hadden onder- gaan: 84 mannen (gem lft: 45, sd 12), 28 vrouwen (gem lft 49, sd 12). Indicaties voor le- verbiopsie: chroni- sche hepatitis C, persisterend hoog serum aminotrans- ferase, afwijkingen in ijzermetabo- lisme (n=47)	MRI, Gan- don tech- niek, bepa- ling SI (sig- nal inten- sity) in le- verparen- chym in 5 regio's, waarna be- paling le- ver-spie- ratio en be- paling ijzer- concentra- tie in de le- ver	Leverbi- opt, ge- standaar- diseerd	lever-spie- ratio en ijzercon- centratie in de lever; diagnosti- sche accura- tesse	Resultaten voor dia- gnose hemochroma- tose: bij afkapwaarde leverijzerconcentratie ≥ 85 µmol/g: PPV: 100%, NPV: -, sens: 86%, spec: 100%; bij afkapwaarde leverij- zerconcentratie < 40 µmol/g: PPV: -, NPV: 100%, sens: 100%, spec: 81%. Catego- rieën geschatte le- verijzerconcentratie: < 20 µmol/g: geen te- vel aan ijzer, 20-39 µmol/g: normale of licht teveel ijzer, geen hemochromatose,	MRI is een nuttig niet-invasief di- agnostisch instru- ment om de leverij- zerconcentratie te bepalen bij verschil- lende ijzerlevels. Maar, meer studies zijn nodig om re- produceerbaarheid te krijgen	Relatief wei- nig patiënten met hemo- chromatose in onder- zoekspopula- tie, Spaanse populatie (vergelijkbaar met NL?), problemen met generali- seerbaarheid	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		40-79 µmol/g: matig-teveel aan ijzer, hemochromatose kan niet worden uitgesloten, > 80 µmol/g: sterk teveel aan ijzer, zeer voorspellend voor hemochromatose			
Asberg	2002							x		Populatiestudie screening, Noorwegen	Patiënt-controle onderzoek	Vergelijken morbiditeit bij personen met hereditaire hemochromatose ontdekt bij screening met controlepopulatie	-	269 patiënten met bij populatiescreening ontdekte hereditaire hemochromatose Vergelijking met controlepopulatie uit zelfde screening, zonder tekenen van hemochromatose	-	-	Algemene gezondheid, mentale gezondheid, specifieke aandoeningen: cardiovasculair, respiratoir, gastro-intestinaal, thyroïd, musculoskeletaal, neurologisch, bloedtesten gerelateerd aan cardiovasculaire aandoeningen	Geen verschil tussen patiënten en controles qua algemene gezondheid en mentale aandoeningen. Van 58 vragen over fysieke gezondheid, statistisch significante verschillen bij 6 uitkomsten: minder patiënten met angina pectoris (4,9 vs 12,7%; p=0,04), meer met artrose (16,7 vs 7,6%; p<0,001), meer met knieklachten 78,8 vs 60,7%; p=0,03), meer hypothyroïdie (12,5 vs 3,0%; p<0,001), meer gebruik van thyroxine (10,9 vs 2,4%; p<0,001), meer gebruik antihypertensiva (7,1 vs 1,8%; p=0,03) Serum cholesterol lager en serum triglyceride hoger bij patiënten in vergelijking met controles	Geen groot verschil in morbiditeit tussen patiënten en controles, dus populatiescreening op hemochromatose is mogelijk niet zo nuttig.	Selectieve rapportage, alleen van significant verschillende eindpunten. Relatief oude data.	

Study ID	Uitgangsvraag								Studiekenmeristieken								Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Badar	2016			x						Ziekenhuis, Italië		Beschrijven ontwikkeling 2e generatie test die hemochromatose genen analyseert									Studie lijkt uitgangsvraag niet te beantwoorden, alsnog exclusie
Bardou-Jacquet	2017				x					Ziekenhuis, Frankrijk	Prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken variatie in serumferritine en transferrine saturatie bij patiënten met onderhoudsbehandeling en onderzoeken associatie verhoogde transferrinesaturatie en algemene en gewrichtssymptomen	13,4 jaar (sd 5,9)	266 patiënten met hereditaire hemochromatose, C282Y homozygoot, met onderhoudsbehandeling. Bij diagnose: 115 vrouwen, gem lft 44,4 (sd 11,5), BMI gem 24,3 (sd 3,3), 37% chronisch vermoeid, 16,5% gewrichtssymptomen, 1,8% diabetes, 6,1% ernstige fibrose.	-	-	Transferrinesaturatie ≥ 50% (SAT50exp), serumferritine ≥ 50 µg/l (FRT50exp), klachten, symptomen, aantal behandelingen, aanwezigheid geassocieerde aandoeningen	FRT50exp gedurende 2,5 jaar en SAT50exp gedurende 8 jaar geassocieerd met gewrichtssymptomen, verminderde sport- en werkmogelijkheden en verminderd libido	Langdurige verhoogde transferrinesaturatie is geassocieerd met algemene en gewrichtssymptomen.	Relatief beperkte inclusie, beperkte variabelen	
Barton	2005			x																	Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Barton	2012				x	x				2 universitaire ziekenhuizen,	Retrospectieve analyse van 2	Onderzoeken voorspellende factoren voor serum ferritine > 1000 µg/l en RR	Niet precies vermeld,	422 patiënten met hemochromatose, C282Y homozygotie, met flebotomie behandeling	Niet systematisch onderzocht	-	Verskil in factoren tussen patiënten met serum ferritine ≤ 1000 µg/l en >	Alabama cohort: gemiddelde survival na diagnose 13,2 jr (sd 7,3). Factoren onafhankelijk	Bij homozygote C282Y hemochromatose patiënten is serum ferritine > 1000 µg/l bij	Separate analyse van twee cohortstudies, met eigen risk of	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										VS en Canada	cohort-studies	van mortaliteit vanwege teveel aan ijzer	retrospectief is jaren terug gekeken				1000 µg/l bij diagnose	geassocieerd met serum ferritine > 1000 µl bij diagnose: geslacht, leeftijd, verhoogde serum concentratie ALT/AST, vervette lever, sterke alcoholconsumptie, chronische virushepatitis, cirrose, diabetes en cardiomyopathie. Serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met hoger risico op overlijden (RR 5,4; 95%BI: 2,2-13,1; ARR: 14,5%; 'NNT': 7). <u>Ontario cohort</u> : gemiddelde survival 12,5 jr (sd 8,3). Factoren onafhankelijk geassocieerd met serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose: geslacht, leeftijd, verhoogde serum concentratie ALT/AST, sterke alcoholconsumptie, cirrose, diabetes, cardiomyopathie. Serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met hoger risico op overlijden (RR 4,9; 95%BI: 1,1-22,0; ARR: 11,7%; 'NNT': 8,5)	diagnose geassocieerd met verhoogd risico op overlijden. Dit is geassocieerd met mannelijk geslacht en cirrose.	bias, niet duidelijk of het geplande analyses betreft. Patiënten populatie mogelijk niet vergelijkbaar met NL	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Beaton	2006								x	Universitair ziekenhuis, Canada	Retrospectief cohort-onderzoek	Onderzoeken lange termijn uitkomsten van patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose	Mediaan: 9,2 jaar (range 0-30)	95 patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose	-	-	Vergelijking patiënten met en zonder hepatocellulair carcinoom,	Hepatocellulair carcinoom bij 20% van de patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose. Factoren geassocieerd met overlijden: mannelijk geslacht, ferritine concentratie, transferrine saturatie, alanine aminotransferase concentratie, bilirubine concentratie, creatinine concentratie, INR, lever ijzerindex, Child-Pugh score en hepatocellulair carcinoom (p<0,05)	Patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose hebben een verhoogd risico op hepatocellulair carcinoom en hebben een lagere overleving.	Weinig kwantitatieve gegevens in resultaten, relatief weinig patiënten	
Bolan	2001			x	x					Transfusie afdeling, ziekenhuis, VS	Prospectief niet vergelijkend cohort-onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid MCV als indicator voor flebotomie behandeling bij patiënten met hemochromatose	61-535 weken	9 patiënten met hemochromatose, 7 mannen, gem lft bij diagnose 46 jr (range 31-75)	MCV als indicator voor flebotomie behandeling	-	Relatie tussen MCV, Hb en transferrine saturatie	Gedurende inductie behandeling steeg MCV, en werd dan stabiel. Onderhoudsbehandeling flebotomie werd ingesteld met streefwaarde MCV 5-10% onder de pre-flebotomie waarde en Hb > 13 g/dL. Transferrine saturatie bleef daarmee < 35%. Mediane flebotomie interval: 7,5 wk	MCV is goedkope en precieze indicator van de ijzerbeschikbaarheid. Samen met Hb geeft dit een goede indicator voor flebotomie bij patiënten met hemochromatose	Zeer grote risk of bias, zeer weinig patiënten, veel verstoringen die niet gecontroleerd zijn, relatief oude studie, geen vergelijkend onderzoek	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Branco	2015		x							Ziekenhuis, Azoren	Patiëntcontrole onderzoek	Genetisch in kaart brengen van hemochromatose families	-	41 patiënten met teveel aan ijzer, van wie 6 uit 1 familie	-	-	Vergelijking met algemene bevolking: verschillen in genotypes	Verschillende combinaties van genotypes, die meer voorkomen bij mensen met teveel aan ijzer; hier niet specifiek vermeld	Genotypes hebben relatie met teveel aan ijzer. Belangrijk om epidemiologische studies te doen bij kleine populaties	Weinig patiënten, populatie niet vergelijkbaar met NL	Studie lijkt uitgangsvraag niet te beantwoorden, alsnog exclusie
Brugere	2013	x								Lab klinische genetica, universiteitsziekenhuis, Frankrijk	Dwarsdoorsnede onderzoek	Ontwerp en validatie colorimetrische test voor genetische diagnose hemochromatose met α -fosfortioaat nucleotiden	-	212 bloed samples van Franse individuen (niet verder gespecificeerd), waaruit het DNA is geëxtraheerd en waarvan het genotype is vastgelegd	PCR met α -fosfortioaat-geïmprimeerde primer extensie en colorimetrische bepaling	RFLP (restriction fragment length polymorphism)	Klinische performance': sens, spec, PPV, NPV, LR+ en LR-	Repartitie samples in: 144 wild type , 12 homozygoot mutant en 56 heterozygoot mutant voor C282Y en 62 wild type, 13 homozygoot mutant en 35 heterozygoot mutant voor H63D. Diagnostische accuratesse haplotype mutaties: sens 0,98, spec 1,00, PPV $\geq$ 0,99, NPV $\geq$ 0,96. Diagnostische accuratesse fenotype detectie: sens 1,00, spec 1,00, PPV 0,96, NPV 1,00	Genetisch onderzoek naar hereditaire hemochromatose kan goed uitgevoerd worden met deze test, als standalone test of in combinatie	Weinig patiënten in verschillende armen, patiënten mogelijk niet vergelijkbaar met NL	Twijfel aan relevantie van onderzoek
Bryant	2008	x								-	Systematische review	Evalueren klinische validiteit en bruikbaarheid genetisch onderzoek bij hereditaire hemochromatose	-	11 observationele patiëntcontrole onderzoeken, met in totaal 1518 patiënten en 2119 controles. Criteria om hemochromatose vast te stellen en niet zeker bewijzend.	DNA onderzoek	Diagnose hemochromatose op andere wijze gesteld (niet duidelijk beschreven)	Diagnostische accuratesse (sens, spec) voor bepaling klinische validiteit; patiënt relevante uitkomsten als morbiditeit en mortaliteit voor bepaling klinische bruikbaarheid	Bij adequate definitie hemochromatose: sens tussen 72% en 100%. Bij inclusie alle studies: sens tussen 28% en 100%. Spec tussen 99 en 100%. Geen data over patiënt relevante uitkomsten (klinische bruikbaarheid)	DNA onderzoek naar hereditaire hemochromatose in at-risk populaties is klinisch valide en heeft mogelijk klinische implicaties.	Forse risk of bias, geen kwaliteit individuele studies systematisch geanalyseerd, veel vertekening resultaten mogelijk, beperkte beschrijving resultaten	Geen meta-analyse v.d. gevonden resultaten

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Bryant	2009	x								-	Syste- mati- sche re- view	Onderzoeken klinische validiteit DNA onderzoek voor diagnostiek hereditaire hemochromatose; samenvatten evidence over klinische bruikbaarheid diagnostische strategieën met DNA-onderzoek om patiënten met hereditaire hemochromatose te identificeren voor behandeling of controle (klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit); vergelijken van kosten en consequenties in beslismodellen voor diagnostiek van hereditaire hemochromatose en familieonderzoek; onderzoeken psychosociale voor- en nadelen van DNA-onderzoek	-	Kaukasiërs met teveel aan ijzer, verdacht van hemochromatose, of familie van waarschijnlijk patiënten; RCT's, cohorten en patiëntcontrole onderzoeken, economische evaluatiestudies	DNA onderzoek	Controlepopulatie (kaukasisch), of controletest zonder DNA-onderzoek	Sensitiviteit, specificiteit, morbiditeit, mortaliteit, kwaliteit van leven, psychosociale aspecten, kosteneffectiviteit	Zie Bryant 2008 t.a.v. validiteit en klinische bruikbaarheid; psychosociale aspecten: genetisch onderzoek bij hereditaire hemochromatose wordt als positief gezien en kent weinig negatieve psychosociale uitkomsten en kan leiden tot minder angst; kosteneffectiviteit: DNA-onderzoek is kostenbesparend (vanwege minder leverbiopsieën) bij mensen verdacht van hemochromatose. DNA onderzoek is niet kostenbesparend bij familieonderzoek (broers en zussen), vanwege kosten van DNA-onderzoek, maar bij dalende kosten van DNA-onderzoek wordt dit wel goedkoper. DNA-onderzoek is bij kinderen van patiënten goedkoper dan biochemisch onderzoek	Bij een duidelijke klinische verdenking op hemochromatose of bij een familie risico op hereditaire hemochromatose is DNA onderzoek met bepaling van ijzerparameters aangewezen	Goed opgezette systematische review, geen meta-analyses vanwege heterogeniteit, forse risk of bias in geïnccludeerde studies vanwege design studie, niet geschikte controlegroep, onvergelijkbare groepen, problemen met missing data en generaliseerbaarheid	
Bulaj	2000	x								Universiteitsziekenhuis, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Vergelijking symptomen en condities patiënten met hemochromatose en hun familieleden	-	184 patiënten met symptomen van hemochromatose, 107 patiënten met verhoogde transferrine saturatie,	-	-	Serum ijzer, transferrine saturatie, ferritine concentratie, leverbiopsie.	Vergelijkbare transferrine saturatie bij mannen met symptomen, mannen met verhoogde transferrine saturatie en	Een behoorlijk aandeel van homozygote familieleden van patiënten met hemochromatose hebben klinische	Mogelijke onvergelijkbaarheid met NL patiënten, beperkte beschrijving	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														214 homozygote familieleden van patiënten			Aminotransferase, porfyrie, leverfibrose, arthropathie	mannelijke familieleden Bij vrouwen lagere transferrine saturatie bij de vrouwelijke familieleden Teveel aan ijzer in de lever en cirrose het meest bij patiënten met klinische symptomen, daarna bij homozygote familieleden en daarna bij patiënten met verhoogde transferrine saturatie	condities gerelateerd aan hemochromatose die nog niet ontdekt zijn	methodologie, met name ten aanzien van rekrutering patiënten en familieleden, mogelijk selectieve analyse, mogelijk selectieve populatie	
Camacho	2015							x		Patiëntenvereniging, Frankrijk	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Vergelijken osteoporose en artrose tussen C282Y en compound heterozygote hemochromatose	-	306 leden van hemochromatose patiëntenvereniging, 47% vrouw, gem lft 60	-	-	Prevalentie artrose, gewrichtsvervangings, rugpijn, osteoporose, gewrichtsfracturen, vergelijking tussen fenotypes	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Patiënten met homozygote C282Y hemochromatose hebben mogelijk een verhoogd risico op musculoskeletale complicaties	Mogelijk respons bias	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Casanova-Esteban	2011					x				2 universitaire ziekenhuizen, Spanje	Retrospectief onderzoek	Onderzoeken of periodieke aderlating de triglyceride concentratie bij patiënten met hemochromatose en teveel aan ijzer doet dalen	Niet specifiek vermeld, tot 10 maal aderlatingen rapportage alle variabelen, daarna elke 6	155 patiënten met hereditaire hemochromatose, 92 homozygoot C282Y, 63 compound heterozygoot C282Y/H63D, 104 mannen, gem lft 50 (sd 14); 32% had serum triglyceride ≥ 150 mg/dL	-	-	Vergelijking labwaarden voor en na behandelingen met aderlating	Serumferritine daalde gem van 587 naar 61 µg/l, de transferrine saturatie index van 71% naar 22%. Triglyceride daalde van gem 107 mg/dL naar 94 mg/dL. Vooral daling bij patiënten met hoge baseline triglyceriden. Maximaal triglycerideverlagend effect bij daling ferritine < 200 µg/l en	Patiënten met hereditaire hemochromatose en teveel aan ijzer hebben vaak hypertriglyceridemie, die verbetert na flebotomie waarbij de serum ferritine concentratie < 200 µg/l komt.	Groot, geen vergelijkend onderzoek, relatief oude data, mogelijk onvergelijkbare populatie	Twijfel aan relevantie van onderzoek

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
													maanden					transferrine saturatie < 40%			
Castiella	2011	x								Afdelingen radiologie, algemene ziekenhuizen, Spanje	Dwarsdoorsnede onderzoek, multicenter	Onderzoeken diagnostische accuratesse bepalen lever ijzer concentratie met MRI en Rennes model vergeleken met leverbiopsie	-	171 patiënten, waarvan 133 mannen; gem lft 46,5 (range 27-75). Indicatie voor leverbiopsie: ijzerstofwisselingsziekte (n=75), hepatitis C (n=62), chronische hypertransaminasemie (n=34)	1,5-T of 1-T MRI, Gandon methode	Biopsie, gestandaardiseerd	sens, spec, voorspellende waarden	sens voor hoogteveld aan ijzer: 92% (95%BI: 75-99), spec: 57% (95%BI: 47-67); bij teveel aan ijzer> 170 µmol/ Fe/g: PPV: 100% (95%BI: 82-100), spec: 100% (95%BI: 97-100), sens 69% (95%BI: 48-86). Bij teveel aan ijzer < 60 µmol Fe/g: NPV: 100% (95%BI: 97-100), sens: 100% (95%BI: 87-100), spec: 75% (95%BI: 67-82)	De Rennes methode is bruikbaar om teveel aan ijzer uit te sluiten of aan te tonen, maar heeft de neiging het teveel aan ijzerte overschatten	Relatief weinig patiënten met hemochromatose in onderzoekspopulatie, Spaanse populatie (vergelijkbaar met NL?), problemen met generaliseerbaarheid	
Cherfane	2013	x								Universitair ziekenhuis, VS	Retrospectief onderzoek	Onderzoeken evaluatie verhoogde ijzerwaarden door artsen en accuratesse diagnose hereditaire hemochromatose, identificeren factoren die bijdragen aan misdiagnose	-	601 patiënten met ijzerstofwisselingsziekte; bij 62% HFE genotype bepaald, 64% man, gem lft 52	-	-	Evaluatie van beleid en relatie met genetische diagnose	Bij patiënten bij wie HFE genotypering was gedaan: 54% genotypes passend bij hereditaire hemochromatose. Deze personen werden vrijwel allemaal behandeld met flebotomie, behalve bij beperkte verhoging ijzer in lever of normale serum ferritine levels. Bij 173 patiënten geen hereditaire hemochromatose typische genen. Daarvan 53% misdiagnose hereditaire hemochromatose, bij 2/3 diagnose	Abnormale ijzerwaarden leiden vaak tot misdiagnose hereditaire hemochromatose, incl. onterechte behandeling, vooral bij secundair teveel aan ijzer bij chronische leveraandoeningen. Verder wordt de diagnose vaak gesteld zonder genotypering	Zeer groot, het is een retrospectief onderzoek, in 1 centrum. Herhaling v.h. onderzoek heeft grote kans andere resultaten te verkrijgen. Bovendien culturele verschillen tussen VS en NL	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		gesteld door niet-specialist. Bij 228 patiënten geen HFE genotypering gedaan, waarbij toch 80 patiënten met hereditaire hemochromatose werden gediagnostiseerd			
Cooper	2008	x								-	Beslis-model voor kosteneffectiviteitsanalyse	Onderzoeken kosteneffectiviteit DNA onderzoek bij mensen verdacht van hemochromatose en familieleden van patiënten met hemochromatose	-								Zelfde studie als Bryant, 2009. Daarom nu hier verder niet beschreven.
Cruz	2006							x		2 ziekenhuizen, Portugal	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken of CD8+ T-lymfocyten een effect hebben op teveel aan ijzer bij toenemende leeftijd	-	64 volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, 6 kinderen	-	-	Invloed van CD8+ T-lymfocyten op teveel aan ijzer	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	CD8+ T-lymfocyten profiel kan een effectmodifier zijn voor teveel aan ijzer bij mannen met hereditaire hemochromatose, met mogelijk een ernstige uitkomst		Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Dever	2010		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Donnelly	2010								x	Reumatologie en gewrichts- vervangingskliniek, UK	Dwars- door- snede onder- zoek	Bepalen drager- schap bij patiën- ten die een reu- matologie / ge- wrichtsvervan- gingskliniek be- zoeken en verge- lijking met lokale controlepopula- tie	-	161 patiënten van reumatologie of gewrichtsvervan- gingskliniek, 29% man, gem lft 59 (sd 15) Vergelijking met 340 lokale contro- les (geen verdere informatie)	-	-	IJzerwaarden, vergelijking ge- netisch profiel met controles	Transferrine saturatie 18% (sd 9), 1 patiënt met transferrine satu- ratie > 45%, serum ferritine gem 96 (sd 130) µg/l, 8 patiënten met serumferritine > 300 µg/l. 1 patiënt met ver- hoogd ferritine bleek C282Y homozygoot, en 1 heterozygoot C282Y. De patiënt met verhoogde trans- ferrine saturatie was compound heterozy- goot. Meer C282Y drager- schap bij patiënten dan bij controles, maar mutaties verge- lijikbaar.	C282Y dragerschap is verhoogd bij pati- enten die een reu- matologie of ge- wrichtsvervangings- kliniek bezoeken dan bij controles	Zeer groot, relatief oude data, weinig informatie over onder- zoek, geen info over con- troles, be- perkte om- schrijving re- sultaten	
Ellervik	2007								x	Universi- tair zie- kenhuis en alge- mene bevol- king, De- nemarken	Patiënt- controle onder- zoek en pro- spectief cohort- onder- zoek	Onderzoeken van risico hereditaire hemochroma- tose op sympto- matische caroti- den atheroscle- rose, ischemisch cerebrovascu- laire aandoenin- gen en ischemi- sche beroerte	Prospectie- ve onder- zoek: 24 jaar.	Patiënt-controle onderzoek: 701 patiënten met symptomatische carotis atheroscle- rose 2777 controleper- sonen Prospectief onder- zoek: 9178 men- sen uit algemene bevolking	-	-	Relatie genoty- pering en symp- tomatische ca- rotiden athero- sclerose. In deze tabel al- leen resultaten uit patiënt-con- trole onderzoek vermeld; uit prospectieve onderzoek geen data over schade bij dia- gnose	Geen significant ver- band tussen geno- type en atheroscle- rose	Hereditaire hemo- chromatose geeft een 2-3 maal ver- hoogd risico op ischemische cere- brovasculaire aan- doeningen	Niet bekend of patiënten bekend wa- ren met dia- gnose heredi- taire hemo- chromatose	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Elmberg	2013	x								Populatiestudie, Zweden	Retro-spectief cohort-onderzoek	Bepalen morbiditeit artropathie bij patiënten met hereditaire hemochromatose en hun familieleden en vergelijking met algemene bevolking	gem 4,6 jaar	3531 patiënten met hereditaire hemochromatose, 65% man 11794 1e graads verwanten, 49% man 1305 partners, 29% man En bij elke groep 10x zoveel gemaakte controles	-	-	Artritis, artrose, gewrichtsvervanging: RR t.o.v. algemene bevolking (controles)	Bij patiënten met hereditaire hemochromatose verhoogde kans op alle vormen van artritis e.d. (resultaten hier niet vermeld, want niet van belang voor uitgangsvraag) Bij 1e graads verwanten en partners: geen enkele uitkomst statistisch significant verschillend van algemene populatie, ook niet voor gewrichtsvervanging	Patiënten met hereditaire hemochromatose hebben een verhoogd risico op artropathie en gewrichtsvervanging, hun verwanten hebben dat niet	Goed uitgevoerde studie, mogelijk beperkte follow-up	
El-Serag	2000	x								-	Kosteneffectiviteitsstudie met beslismodel	Bepalen kosteneffectiviteit screening broers, zussen en kinderen van patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Verschillende screeningsstrategieën in model	-	Kosteneffectiviteit	Geen resultaten vermeld in deze tabel met studiekenmerken	HFE genetisch onderzoek op C282Y mutatie is een kosteneffectieve screeningsmethode voor verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose	Erg veel aannames in model, die voor discussie vatbaar zijn	Exclusie, want studie sluit niet aan bij uitgangsvraag
Fargion	1994							x		Universitair ziekenhuis, Italië	Pro-spectief niet vergelijkend cohort-onderzoek	Onderzoeken prognostische factoren voor risico op hepatocellulair carcinoom bij patiënten met hemochromatose	1-229 maanden	152 homozygote hemochromatose patiënten	-	-	Cirrose, hepatocellulair carcinoom	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag		Zeer groot, oude data, geen aansluiting bij uitgangsvraag	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Fletcher	2002							x		Database hemochromatose	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken associatie teveel aan ijzer in de lever en cirrose en hepatocellulair	-	206 patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Fibrose, cirrose in relatie tot alcoholconsumptie	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Hemochromatose patiënten die meer dan 60 g alcohol per dag gebruiken hebben een 9 keer zo	Relatief oude data, mogelijke respons bias	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										patiënten, Australië		carcinoom, en de rol van excessief alcoholgebruik daarin							grote kans op het ontwikkelen van cirrose in vergelijking met patiënten die minder alcohol gebruiken		alsnog exclusie
Gallego	2015	x								Genoomdatabanken, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken frequentie diagnose HFE-gerelateerde HH, en schatten penetratie klinische variabelen in een nationaal genoom netwerk	-	538 patiënten uit genoom database met positieve HFE-typing voor hereditaire hemochromatose, uit database van 39000 patiënten, 45% man, gem lft 66	-	-	Klinische diagnose hemochromatose	Klinische diagnose hemochromatose: Bij mannen met C282Y homozygotie 24,4%, bij mannen met C282Y/H63D compound heterozygotie 3,5%. Bij vrouwen met C282Y homozygotie 14,0%, bij vrouwen met C282Y/H63D compound heterozygotie 2,3%	Meer diagnose van hemochromatose bij homozygote C282Y mutatie dan bij compound heterozygotie C282Y/H63D. Mogelijk ruimte voor screening	Selectieve patiëntengroep, mogelijke onvergelykbaarheid met NL populatie	
Gianesin	2012	x								Ziekenhuis, Italië	Retro-spectief observatie-onderzoek	Vergelijken magnetische ijzer detector susceptometer met MRI voor kwantificeren teveel aan ijzer	-	97 patiënten met serum ferritine 700-1700 ng/mL (n=68) en > 1700 ng/mL (n=52), mediane lft 34 (range 9-79), 8% v.d. patiënten had hemochromatose	Magnetische ijzer detector susceptometer	R2-MRI, 1,5-T scanner	IJzervoorraad in lever, vergelijkbaarheid beide methoden	Verschillende correlaties bij verschillende soorten metingen	Magnetische ijzerdetectie en MRI zijn niet-invasieve technieken die teveel aan ijzer in de lever kunnen detecteren	Groot, geen gouden standaard, zeer weinig patiënten met hemochromatose	Eigenlijk niet relevant voor beantwoorden uitgangsvraag
Gleeson	2004	x								Studie onder Ierse dragersgenmutatie	Dwarsdoorsnede onderzoek	Bepalen klinische, biochemische en histologische penetrantie van C282Y mutaties bij Ierse homozygoten geïdentificeerd door familie screening	-	209 Ierse C282Y homozygote volwassenen uit 167 families, 106 mannen, gem lft bij identificatie 42 (sd 14)	-	-	Serum ferritine, transferrine saturatie, leverenzymen, symptomen, lever histologie	Serum ferritine bij 53% mannen ≥ 300 µg/l, bij vrouwen bij 29% ≥ 200 µg/l. Transferrine saturatie index ≥ 52% bij 58% van de mannen en bij 46% van de vrouwen. Abnormale leverenzymen bij 32% van de	Bij minder dan 1% van gescreende familieleden geïdentificeerde leveraandoening, maar bij 42% van personen met een biopsie had histologische tekenen van teveel aan ijzer in de lever.	Beperkt aantal patiënten dat biopsie heeft gekregen, dus mogelijke selectiebias	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitskomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		mannen en bij 6% van de vrouwen. Vermoeidheid bij 43% van de mannen 30% van de vrouwen, artralgie bij 8% van de mannen en 6% van de vrouwen. Huidpigmentatie bij 13% mannen en 3% vrouwen, diabetes bij 3% mannen en 0% vrouwen. Cardiomyopathie bij geen van de patiënten. Bij beperkt deel patiënten lever histologie bepaald. Bij 38% matig tot ernstig teveel aan ijzer in de lever. Bij 42% van de patiënten met een biopsie was er fibrose en bij 3% cirrose. Bij geen van de patiënten was er een hepatocellulair carcinoom. Bij 139 patiënten diagnose hereditaire hemochromatose gesteld, van wie er 60% flebotomie ondergingen.	Genetische en biochemische screening van 1e graads familieleden van homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose is van belang.		
Gulati	2014								x		Narratieve opinion paper									Geen systematisch onderzoek, dus exclusie	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenarakteristieken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Gurrin	2009		x							Populatieonderzoek, Australië	Prospectief cohort onderzoek	Beschrijven natuurlijk beloop serum ijzer concentratie en teveel aan ijzer bij mensen met compound heterozygotie en wild-type	12 jaar	1052 mensen met compound heterozygotie (n=180) of wild-type (n=330), geselecteerd uit grote populatiestudie: gem lft 54 jr en 621 mensen zonder mutatie (geen gegevens van bekend)	-	-	IJzerwaarden, aanwezigheid ziekte	Serumferritine en transferrine saturatie waren bij baseline en follow-up hoger bij compound heterozygotie dan bij wild-type (behalve bij premenopauzale vrouwen). Geen significante wijziging van serum ferritine en transferrine saturatie gedurende follow-up, behalve bij premenopauzale vrouwen. Geen verschil in aandoeningen (bijv. artritis, vermoeidheid, leveraandoeningen) tussen compound heterozygotie en wild-type bij follow-up. Vrijwel geen teveel aan ijzer	Bij mannelijke compound heterozygoten veranderen de gemiddelde ijzerwaarden niet gedurende follow-up, bij vrouwen die door de menopauze gaan wel. IJzerstapelingsziekte komt, ondanks hoge ijzerwaarden, vrijwel niet voor.	Geen gegevens over mensen zonder mutatie, dus geen vergelijk daarmee mogelijk, onduidelijkheid in aantallen	
Hellerbrand	2001		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Holmstrom	2002		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011;

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																					daarom hier exclusie
Hutchinson	2007						x			Ziekenhuis, UK	Retrospectief onderzoek en prospectief onderzoek	Bestuderen of protonpompremmer de ijzeropname remmen	Prospectief: 1 week	Retrospectief: 15 patiënten homozygoot C282Y, van wie 7 met data voor en tijdens gebruik protonpompremmers; overige 8 als controle, allen met flebotomie. Prospectief: 14 patiënten homozygoot C282Y, met flebotomie, gem lft 57 (sd 3)	Prospectief: - ijzerrijke maaltijd en protonpompremer, gedurende 7 dagen		Retrospectief: verband protonpompremmers en ijzerstapeling. Prospectief: ijzerabsorptie	Retrospectief: aantal flebotomieën per jaar: voor protonpompremer: gem 2,5 (sd 0,2), tijdens gebruik protonpompremer: 0,5 (sd 0,2); p<0,001. Prospectief: gebruik protonpompremer leidt tot minder opname ijzer uit voeding (p<0,01)	Gebruik van protonpompremmers door patiënten met hereditaire hemochromatose kan de absorptie van ijzer uit de voeding remmen etc.	Zeer groot, zeer beperkte aantal patiënten, niet vergelijkend design, geen blinding, etc.	
Jackson	2001		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Jacobs	2009	x								Familieonderzoek, NL	Dwarsdoorsnede onderzoek	Identificeren determinanten van ijzerstapeling bij 1e graads verwanten van C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose	-	224 patiënten, 428 broers en zussen, 241 kinderen en 66 ouders van patiënten	-	-	Relatie tussen genotype/familiefactoren en transferrine saturatie en ferritine concentratie	Transferrine saturatie > 50%: bij 93% patiënten, 33% broers en zussen, 25% kinderen en 20% ouders. Serum ferritine boven normaalwaarde: bij 86% patiënten, 36% broers en zussen, 17% kinderen en 27% ouders.	Het model voorspelt de kans op ontwikkeling van ijzerstapeling bij verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose. Dit kan gebruikt worden om een optimale screeningsstrategie voor	Beperkt, geen gegevens over lange termijn gevolgen	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		Relatie tussen genotype en verhoogde transferrine saturatie bij 1e graads verwanten van patiënten: C282Y homozygoot: OR 80,3 (95%BI: 36,8-175), C282Y/H63D: OR 4,84 (95%BI: 1,96-12,0), C282Y/WT: niet significant Relatie tussen genotype en verhoogde serum ferritine concentratie bij 1e graads verwanten van patiënten: C282Y homozygoot: OR 22,5 (95%BI: 12,2-41,4), C282Y/H63D: OR 4,02 (95%BI: 1,84-8,80), C282Y/WT: niet significant. Een model waarin werd gecorrigeerd voor de ernst van de ijzerstapeling bij de patiënt bleek de kans op verhoogde transferrinesaturatie n verhoogd serum ferritine relatief goed te voorspellen (45% v.d. variatie)	familieleden van patiënten te ontwikkelen.		
Jacobs	2007	x								Vergelijking familie van patiënten met	Observationeel onderzoek,	Vergelijken morbiditeit en mortaliteit bij eerste graads verwanten van C282Y homozygote	-	735 1e graads verwanten van 224 C282Y homozygote patiënten, vergeleken met 735 controles uit	-	-	Gezondheid, medicatiegebruik, morbiditeit, ijzerparameters, mortaliteit	Algemene gezondheid slechter bij familieleden patiënten dan bij algemene bevolking (diverse parameters voor fysieke	Morbiditeit bij 1e graads verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose C282Y homozygoot is	Mogelijk selectieve populatie bij familieleden (beperkte respons),	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										algemene bevolking, NL	dwarsdoorsnede onderzoek	patiënten met hereditaire hemochromatose met die van de algemene bevolking		de Nijmegen Biomedical Study; 43% man, gem lft 48 (range 18-97)				gezondheid en vitaliteit). Gebruik medicatie gerelateerd aan hemochromatose (analgetica, antireumatische middelen, cardiovasculaire medicatie): bij familieleden 62%, bij algemene bevolking: 49%; verschil: 13,3% (95%BI: 8,2-18,4). Aan hemochromatose gerelateerde aandoeningen (diabetes mellitus, leveraandoeningen, reuma, vermoeidheid, cardiovasculaire aandoeningen): familieleden: 46%, algemene bevolking: 19%; verschil: 25,7% (95%BI: 20,9-30,5) Transferrine saturatie >50%: familieleden 29,4%, algemene bevolking: 4,2%; verschil: 25,3% (95%BI: 20,5-30,1). Serum ferritine boven normaal: familieleden 40,7%, algemene bevolking: 21,2%; verschil: 16,5 (95%BI: 9,7-23,3). Geen verschil in mortaliteit tussen beide groepen.	hoger dan bij gmatchte controles.	enigszins onvergelykbare groepen qua bijv. educatie en alcoholconsumptie	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Jin	2010	x								-	Syste-matische re-view met meta-analyse, van patiënt-controle en co-hortonderzoek	Onderzoeken van de relatie tussen C282Y en H63D mutaties en hepatocellulair carcinoom	-	9 studies met in totaal 1102 patiënten met hepatocellulair carcinoom en 3766 controles	-	-	Associatie tussen genotype-ring en hepatocellulair carcinoom	C282Y Y vs C was geassocieerd met een hogere kans op hepatocellulair carcinoom: OR: 1,50 (95%BI: 1,05-2,14). Bij studies met subgroepen patiënten met alcoholische levercirrose was deze associatie sterker (OR: 4,06; 95%BI: 2,08-7,92). Deze associatie werd niet gezien bij H63D mutaties.	C282Y mutatie is geassocieerd met hepatocellulair carcinoom, vooral bij Europese patiënten met alcoholische levercirrose.	Behoorlijk groot, beperkte weer-gave methodologie, geen beoordeling kwaliteit geincludeerde studies, heterogeniteit, imprecisie	
Kingston	2007	x								Laboratorium, UK	Dwars-door-snedes onderzoek	Beschrijven single multiplex PCR om 3 HFE varianten te testen	-	5327 bloed samples, met genotypes vergelijkbaar met bloeddonoren (≈ algemene bevolking), waarvan 400 duplicaat tests	PCR en analyse met GeneScans	-	Overeenkomst tussen duplicaat tests; overeenkomsten tussen klinische verdenking en genetische diagnostiek	Bij 1 patiënt discordantie tussen tests, fout-rate 0,25%; vanwege rapportage, niet t.g.v. testkarakteristieken. Diverse beschrijvingen relaties klinische symptomen/verdenking en genetische testuitslag; minder relevant voor uitgangsvraag	Met de PCR en GenoScan kunnen HFE-mutaties goed worden vastgelegd. Genetische hemo-chromatose kan niet alleen op basis van klinische symptomen worden vastgesteld.	Groot, geen vergelijkend onderzoek, relatief oude data, beperkte aantal samples met klinische verdenking bekend, mogelijke selectie bias	Minder relevant voor beantwoorden uitgangsvraag
Kreeftenberg	2000	x								Universitair ziekenhuis, NL	Dwars-door-snedes onderzoek	Onderzoeken methode om ijzerstapeling in de lever te detecteren en kwantificeren, als alternatief voor leverbiopsie	-	23 patiënten, 16 man, gem lift 40, sd 16, met klinische verdenking ijzerstapeling in de lever, verdenking ijzerstapeling o.b.v. laboratoriumonderzoek (verhoogd ijzer, transferrine saturatie en serum	T-1 MRI, gestandaardiseerd	Leverbi-opt, gestandaardiseerd	Correlatie tussen beide methoden	Correlatie tussen MRI score en ijzerconcentratie in biopsie: r = -0,929. Correlatie tussen ferritine en leverijzerconcentratie 0,759	MRI is nuttig om ijzerstapeling niet-invasief te kwantificeren, ook bij follow-up. Kwantitatieve beoordeling is alleen mogelijk bij ernstige ijzerstapeling > 150 mmol/kg. Leverbiopsie is dan ook nodig om cirrose uit te sluiten	Groot, zeer weinig patiënten, geen blinding, single center, relatief oud	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														ferritine), en positieve familieanamnese. Bij 13 patiënten zeker genetische hemochromatose, bij 10 onzeker							
Lim	2004		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Liu	2016				x				-											Zeer groot, de auteurs spreken van een systematische review. Dit is het niet, het betreft een opiniërend artikel, zonder waarde als evidence voor deze uitgangsvraag	Exclusie
Mainous	2013		x									Onderzoeken associatie tussen HFE genotypes, verhoogde ijzer fenotype en telomeer lengte									Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie

Study ID	Uitgangsvraag								Studiekenmeristieken								Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Manet	2013								x	Tertiair centrum, Frankrijk	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid ijzer reabsorptie index als maat voor fenotype hemochromatose	Niet specifiek vermeld, ten minste 12 maanden	316 patiënten C282Y homozygote hemochromatose, behandeld met flebotomie	-	-	Ijzer reabsorptie index gedurende onderhoudsbehandeling en factoren die daarmee geassocieerd zouden zijn	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	De ijzer reabsorptie index kan een goede fenotype indicator zijn voor de dagelijkse ijzerstapeling bij mensen met hemochromatose en flebotomie		
McCune	2006	x								Ziekenhuis, UK	Dwarsdoorsnede onderzoek, patiënten en familieleden	Onderzoeken relatieve bijdrage HFE, andere genetische factoren en exogene factoren op ijzerstapelingsfenotype	-	56 patiënten C282Y homozygoot, geïdentificeerd bij bloeddonor of als hemochromatose patiënt bekend; daarbij 165 1e graads verwanten	-	-	Diverse uitkomstmaten, o.a. risicofactoren voor ijzerstapeling	Bij verwanten: C282Y homozygotie was grootste risicofactor voor ijzerstapeling: OR: 56,6; 95%BI: 17,3-205,6. Bij mannen groter risico op ijzerstapeling: OR: 2,50 (95%BI: 1,12-5,63). Bij compound heterozygoten grotere kans op diabetes, hypertensie en hartziekten dan bij mensen zonder C282Y mutatie. Geen relatie tussen mate van ijzerstapeling en ernst morbiditeit. Geen verschil in kwaliteit van leven tussen C282Y homozygoten en anderen.	C282Y homozygotie is sterk gerelateerd aan ijzerstapeling, maar heeft een lage klinische penetrantie.	Veelheid aan vergelijkingen, kans op toevallig gevonden verschillen. Relatief weinig onafhankelijke proefpersonen.	
McGrath	2002	x								Multi-center studie, 3e lijns centra voor	Dwarsdoorsnede onderzoek	Ontwikkelen nomogram voor voorspellen waarschijnlijkheid C282Y homozygotie	-	8572 patiënten, van wie 8042 mannen, gem lft 43. 11% homozygoot C282Y. Bij 44% genotypering, ferritine concentratie	-	-	Model om waarschijnlijkheid diagnose te voorspellen; LR bij transferrine saturatie 0, 25, 40,	Optimale drempel transferrine saturatie voor detectie C282Y homozygotie: 53% bij mannen en 44% bij vrouwen. Ferritineconcentratie en de LR	Het nomogram kan gebruik worden als klinisch hulpmiddel. Er is geen drempel waarboven genetisch onderzoek per se geïndiceerd is	Zeer groot, weinig specifieke data, selectieve patiëntenpopulatie, mogelijk niet	Waar-schijnlijk niet zo relevant voor uitgangsvraag

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										hemo-chromatose in UK, Canada en Frankrijk				en transferrine saturatie bekend; patiënten waren verwezen vanwege abnormale ijzerwaarden			50, 60, 75 en 100	o.b.v. transferrinesaturatie geven dan post test kans op C282Y homozygotie		vergelijkbaar met NL, weinig beschrijvende data	
Milman	2003		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Moczulski	2001							x		Diabeteskliniek, Polen	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken associatie C282Y en H63D mutaties als risicofactor voor diabetische nefropathie bij patiënten met type 2 diabetes	-	563 patiënten met type 2 diabetes, 33% man, gem lft 63, met gem 13 jaar diabetes, BMI gem 29 196 gezonde controles uit lokale fabriek, 46% man, gem lft 44	-	-	Dragerschap C282Y en/of H63D mutatie en risico op diabetische nefropathie	Verhoogd risico op C282Y mutatie dragerschap: OR: 5,3 (95%BI: 1,6-17,3) en H63D mutatie dragerschap: OR: 1,5 (95%BI: 1,0-2,1) bij patiënten met diabetes in vergelijking met controles. Bij de patiënten met diabetes: geen verhoogd risico op nefropathie bij C282Y dragerschap, wel bij H63D dragerschap: OR: 1,8 (95%BI: 1,2-2,8)	Hemochromatosegenmutatie' is een risicofactor voor nefropathie bij patiënten met type 2 diabetes. Bij mensen met diabetes mellitus in vergelijking met algemene populatie meer dragerschap C282Y en H63D mutatie	Zeer groot, relatief oude data, controlegroep absoluut niet representatief en niet vergelijkbaar met patiëntengroep, veel verstoringen variabelen (bijv. leeftijd), imprecisie van de resultaten	
Morrison	2003				x					6 tertiaire klinieken, VS	Retrospectief onderzoek	Identificeren eenvoudige klinische en laboratoriumparameters	-	182 patiënten met hemochromatose fenotype, zonder andere oorzaken	-	-	Vergelijking klinische en laboratoriumparameters tussen	Sterke associatie serumferritine < 1000 µg/l en afwezigheid cirrose/fibrose. Geen	Patiënten met hemochromatose en serum ferritine < 1000 µg/l hebben	Groot, retrospectief design, geen vergelijking,	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
												om gevorderde fibrose te voorspellen bij VS patiënten met fenotype hemochromatose		van leverziekte of ijzerstapeling, of andere risicofactoren. Gem lft 51 (sd 12), 74% man, 81% homozygoot C282Y, 22% bridging fibrose of cirrose			patiënten met en zonder fibrose of cirrose	associatie met leeftijd bij diagnose, of leeftijd, of genotype. Normale serum aminotransferase en serum ferritine < 1000 µg/l waren onafhankelijk geassocieerd met afwezigheid van fibrose of cirrose. Serum ferritine ≥ 1000 µg/l als diagnostische test voor bridging fibrose of cirrose: sens 97,5% (95%BI 95,3-99,7), spec 65,0% (95%BI 58,1-71,9)	een kleine kans op cirrose. Leverbiopsie zou onnodig kunnen zijn bij deze groep patiënten	mogelijk geen vergelijkbare populatie met NL	
Mura	2000		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Neghina	2011		x						-		Systematische review met meta-analyse, van patiënt-controle onderzoeken	Onderzoeken associatie hemochromatose genotypes en ijzerstatus	-	43 studies met 9986 patiënten en 25492 controles. Patiënten: verdenking ijzerstapeling: verhoogde serum ijzer markers (transferrine saturatie, serum ferritine, serum ijzer) bij afwezigheid van andere oorzaken. Bewezen	-	-	Relatie tussen de verschillende genotypes en vermoeden en bevestigde ijzerstapeling	C282Y homozygoot: associatie met vermoeden ijzerstapeling: OR: 289,10 (95%BI: 45,7-1830,1). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 1297,7 (95%BI: 796,7-2114,2) C282Y/H63D: associatie met vermoeden ijzerstapeling; OR: 15,5 (95%BI: 5,7-42,1).	Sterke associatie tussen hemochromatose genotypes en ijzerstapeling, maar de resultaten kunnen mogelijk niet geëxtrapoleerd worden naar de algemene bevolking	Tamelijk goed uitgevoerde review, maar geen kwaliteitsoordeel v.d. geïnccludeerde studies, dus mogelijke bias. Heterogeniteit in de meta-analyse	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmeristieken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														ijzerstapeling: verhoogde serum ijzermarkers geassocieerd met verhoogde lever ijzer index en/of andere verhoogde ijzerwaarden in leverbiopsie, of flebotomie; bij afwezigheid van andere oorzaken.				Met bewezen ijzerstapeling: OR: 42,0 (95%BI: 26,6-66,2) C282Y/WT: associatie met vermoeden ijzerstapeling: OR: 2,7 (95%BI: 1,1-6,4). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 5,4 (95%BI: 3,7-8,0) H63D/H63D: associatie met vermoeden ijzerstapeling: OR: 3,28 (95%BI: 0,99-10,82). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 7,34 (95%BI: 4,7-11,5)		en forse imprecisie	
Nelson	2001	x								Familie onderzoek, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken kans op ziekte bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose	-	Verwanten van patiënten: 279 homozygote broers en zussen, 1265 niet-homozygote broers en zussen, 1338 partners	-	-	Vraag of de persoon een ernstige ziekte had/heeft en relatie met C282Y homozygotie	Vergelijking met prevalentie bij partners van patiënten: Bij homozygote broers en zussen hogere kans op ernstige ziekte: OR: 1,71, bij niet-homozygote broers en zussen ook: OR: 1,12 (p<0,01). Bij homozygote broers en zussen meer kans op diabetes: OR: 2,45; bij niet-homozygote broers en zussen juist minder: OR: 0,78 (p<0,01). Bij homozygote broers en zussen meer kans op artritis: OR: 1,69, bij niet-homozygote broers en	Significante trend voor verhoogd risico op ernstige ziekten bij broers en zussen van patiënten met hereditaire hemochromatose, vooral bij homozygote dragers, met name op diabetes, artritis en hepatoom.	Groot, genotype in de groepen niet zeker, twijfel aan toepasbaarheid in N, zeer beperkte omschrijving resultaten.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		zussen ook: OR: 2,10 (p=0,03). Bij homozygote broers en zussen meer kans op hepatoom: OR: 11,96, bij niet-homozygote broers en zussen: OR: 1,06 (p<0,01). Geen significante relatie met kanker, hartaandoeningen, beroerte, coloncarcinoom, mammacarcinoom, longkanker			
Niederau	1996							x		Twee ziekenhuizen, Duitsland	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken impact vroege diagnose en ijzer-verwijdering op overleving en complicaties bij patiënten met hereditaire hemochromatose	Gem 14,1 jaar (tot 33 jaar)	251 patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Overleving, en factoren die daaraan gerelateerd zijn	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	De prognose van patiënten met hemochromatose en de meeste van de complicaties, inclusief leverkanker, zijn afhankelijk van de duur en hoogte van de ijzerstapeling. Vroege diagnose en behandeling voorkomen de gevolgen van ijzerstapeling	Zeer oude data, sluiten niet aan bij uitgangsvraag, populatie niet vergelijkbaar met huidige populatie	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Niederau	1985							x		Twee ziekenhuizen, Duitsland	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken lange termijn overleving en doodsoorzaken bij niet-cirrotische en cirrotische patiënten met hemochromatose	gem 10,5 jaar (1-24 jaar)	163 patiënten met hemochromatose	-	-	Overleving, en factoren die daaraan gerelateerd zijn	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Patiënten met hemochromatose die in het precirrhotische stadium zijn gediagnostiseerd hebben bij behandeling een normale levensverwachting. Patiënten met cirrose hebben een	Zeer oude data, sluiten niet aan bij uitgangsvraag, populatie niet vergelijkbaar met huidige populatie	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																			kortere levensverwachting, ook als de ijzerstapeling goed is behandeld.		
Nieves-Santiago	2011		x							Hepatologie kliniek, Puerto Rico	Retrospectieve studie	Onderzoeken kenmerken ijzerstapeling bij mensen uit Puerto Rico en geassocieerde factoren, en vergelijking tussen patiënten met en zonder HFE mutaties	-	94 patiënten met transferrinesaturatie ≥ 45% en bekend genotype. Gem lft 60,2, 96% man.	-	-	Genotype, klinische en laboratoriumvariabelen	Bij 36% HFE mutatie. Daarvan 85% H63D mutatie. Geen verschil in Hb, serum ferritine, obesitas, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen, seksuele disfunctie, artritis, hepatitis C, hepatitis B, alcoholmisbruik tussen mensen met en zonder HFE mutatie.	Veel H63D mutaties; dit moet nader onderzocht worden.	Zeer groot, weinig beschrijving methoden, geen vergelijkbare populatie met NL, relatief weinig patiënten	Artikel sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Olynyk	2009		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Ong	2015			x	x					2 ziekenhuizen, Australië	Multi-center RCT, single blind (patient), STUDIE-PROTOCOL	Vergelijking prevalentie symptomen en ziektenkenmerken bij patiënten met matig verhoogde serum ferritine tussen wel en niet behandelen	niet vermeld	Inclusie: 18-70 jr, HFE C282Y homozygoot, serum ferritine 300-1000 µg/l, verhoogde transferrine saturatie nu of in verleden. Geen vene sectie in de laatste 2 jaar, geen hemochromatose door	Erythrocytose, elke 3 weken totdat serum ferritine < 300 µg/l is	Schijnbehandeling, plasmaferese, duur vergelijkbaar met interventiegroep	Modified Fatigue Impact Scale, Medical Outcomes Study 36-item short form, Hospital Anxiety and Depression Scale, Arthritis Impact Measurement Scales 2 short	Nog geen resultaten, artikel beschrijft studieprotocol	1e RCT voor behandeling van hereditaire hemochromatose	-	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														andere genotypes, andere risicofactoren voor lever schade (zoals hepatitis, excessieve alcoholconsumptie), geen zwangerschap			form, markers voor lever schade, elastografie, hepascor, fibrometer, oxidatieve stress meter				
Paris	1999							x		Universitair ziekenhuis, België	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken prevalentie en ernst endocriene complicaties bij patiënten met hemochromatose	tot 20 jaar	115 patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Endocriene complicaties	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Bij hereditaire hemochromatose is er een hoog risico op endocriene complicaties	Zeer oude data, sluiten niet aan bij uitgangsvraag, populatie niet vergelijkbaar met huidige populatie	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Poullin	2011							x		Ziekenhuis, Frankrijk	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken hoe vaak erythrocytaferese nodig is bij patiënten met hereditaire hemochromatose in de instellafase	-	30 patiënten, 23 man, gem lft 52 (range 25-78)	Erythrocytaferese	-	Aantal benodigde sessies, bijwerkingen e.d.	Gem. 374 mg ijzer per sessie verwijderd. Ferritine < 50 µg/l gem na 11 maanden met 20 sessies bereikt. Geen ernstige bijwerkingen. Klinische verbetering bij 12/18 van symptomatische patiënten	Patiënten met hereditaire hemochromatose die 2 maal per maand met erythrocytaferese worden behandeld bereiken ijzerdepletie binnen een jaar met goede tolerantie	Zeer groot, beperkt aantal patiënten, geen vergelijkende studie	
Przygodzki	2001	x								Ziekenhuis, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid HFE sequentie-analyse bij leverbiopsen en relatie met lever ijzerwaarden	-	63 leverbiopsen met verdenking hereditaire hemochromatose op klinische gronden of vanwege ijzerstapeling in de lever	DNA extractie en HFE sequentie-analyse en bepaling ijzerconcentratie	-	Bepaling genetische diagnose en ijzerstapeling	PCR bij 2/63 niet mogelijk. Bij 26% typische HFE mutaties voor hereditaire hemochromatose, met name homozygoot C282Y. Ras/etnische achtergrond was geen goede voorspeller voor genotype. Ook geslacht en leeftijd correleerden niet	Bij klinische of histologische verdenking op hereditaire hemochromatose, kan de diagnose snel en goedkoop genotypisch gesteld worden in leverbiopsen	Groot, beperkt aantal patiënten, single study, patiënten mogelijk niet vergelijkbaar met NL, selectieve patiëntengroep, relatief oude studie	Auteurs zien voordeel van deze diagnostiek als er geen bloedsamples beschikbaar zijn. Dat lijkt een

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		met genotype. Bij patiënten met positief genotype, gem lever ijzerconcentratie 3550-20000 µg/g, bij negatief genotype 750-9180 µg/g. Beperkte sens en spec. Serum ferritine en transferrine saturatie in hele groep verhoogd, vooral bij hereditaire hemochromatose			hypothetische situatie
Rasmussen	2001	x								Populatiestudie, VS	Prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken associatie tussen C282Y mutatie en incidentie van coronaire hartziekten	Mediaan: 2,9 jaar	15792 mensen in cohort van 45-64 jaar, daarvan 243 met coronaire hartziekte. 65 patiënten waren C282Y positief, 713 C282Y negatief	-	-	Incidentie coronaire hartziekte (myocardinfarct, hartdood, coronaire revascularisatie), en relatie met C282Y mutatie	Bij mensen met C282Y mutatie minder vaak diabetes (1,0% vs 8,1% bij mensen zonder C282Y mutatie en 7,6% in totale cohort); p<0,001. RR op coronaire aandoening niet statistisch significant gerelateerd aan C282Y status. Bij correctie voor veel verschillende variabelen (leeftijd, geslacht, ras, oorsprong data, rookstatus, diabetes, hypertensie, LDL, HDL, triglyceriden) werd wel significant verband gevonden: RR: 2,70; 95%BI: 1,2-6,0. Maar, dit was geen robuuste relatie	Personen met C282Y mutatie hebben mogelijk een verhoogd risico op coronaire hartziekten	Relatief oude data, vergelijkbaar met NL populatie? Relatief korte follow-up gezien pathologie eindpunten, beperkt aantal patiënten in subgroupanalyse, imprecisie	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Rombout-Sestrienkova	2012						x			4 ziekenhuizen, NL	RCT, niet geblindeerd	Vergelijking erythrocytaferese met flebotomie op aantal benodigde behandelingen bij patiënten met hereditaire hemochromatose	niet expliciet vermeld, tot 58 flebotomieën en tot 20 erythrocytaferese behandelingen	38 'nieuwe' patiënten met hereditaire hemochromatose, homozygoot C282Y, gemiddeld 52, 28 mannen	Erythrocytaferese, 1x per 2 weken 300-800 mL erythrocyten	Flebotomie, 1x per week 500 ml bloed (200-250 ml erythrocyten)	Aantal behandelingen tot serum ferritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$, totale duur behandeling, bijwerkingen, verandering in ijzerstatus, leverfunctie, kwaliteit van leven, kosten	Geen verschillen tussen beide groepen in hematologische en biochemische variabelen bij start en eind behandeling. Bij flebotomie gem 27 behandelingen nodig (range 11-58), bij erythrocytaferese gem 9 (range 4-20); $p<0,001$. Behandelduur bij flebotomie gem 33,7 weken, bij erythrocytaferese gem 19,6 weken ($p=0,002$). Behandelingsinterval kleiner, totale verwijderde volume groter, totale ijzerverwijdering groter en ijzerverwijdering per procedure lager bij flebotomie vergeleken met erythrocytaferese. Geen significant verschil in bijwerkingen. Kosten per procedure €251 voor erythrocytaferese en €71 voor flebotomie. Kosten van totale behandeling gem €2263 voor erythrocytaferese en €1898 voor flebotomie. Kosten voor verloren productie bij flebotomie gem	Erythrocytaferese is zeer effectief om ijzerstapeling te verminderen en kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn	Beperkt, mooi opgezette studie. Geen blinding, beperkt aantal patiënten	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Rong	2012							x		-	Syste-matische re-view met meta-analyse	Onderzoeken ef-fect HFE variatie op risico op dia-betes mellitus		23 studies met in totaal 5528 patiën-ten met diabetes mellitus en 6920 controles	-	-	Relatie tussen genmutaties en diabetes mellitus	€2669 en voor erytro-cytaferese €775 Geen relatie tussen C282Y mutatie en di-abetes mellitus (OR: 0,96; 95%BI: 0,82-1,12) Bij H63D mutatie ver-hoogd risico op dia-betes mellitus (OR: 1.20; 95%BI: 1,03-1,41)	H63D mutatie is ge-associeerd met ma-tig verhoogd risico op diabetes mellitus	Groot, kwali-teit geïnclu-deerde stu-dies niet ver-meld, waar-schijnlijk zeer groot risico op verteke-ning. Niet vermeld in ar-tikel of hemo-chromatose al eerder bij patiënten was gedia-gnostiseerd, dus niet na te gaan of deze complicaties al bij het be-kend worden van de dia-gnose heredi-taire hemo-chromatose optreden	
Ross	2003							x		Universi-taire reu-matolo-giekli-niek, VS	Patiënt-controle onder-zoek	Onderzoeken as-sociatie tussen artrose en HFE gen mutaties	-	176 patiënten met artrose van de hand; 148 vrouw, gem lft 69% 2138 controle per-sonen uit alge-mene populatie	-	-	Genotypering, verschillen met algemene be-volking	Geen verschil tussen patiënten en alge-mene bevolking voor: wt/wt, H63D/wt, H63D/H63D, C282Y/H63D en C282Y/C282Y. Meer C282Y/wt bij artrose dan bij alge-mene bevolking (12,5% vs 7,8%;	Verhoogd risico op artrose bij patiën-ten met heterozy-gote C282Y mutatie, mogelijk geassocie-erd met ontstaan artrose op oudere leeftijd	Kleine aantalen patiënten in diverse subgroepen, door design geen oorza-kelijk verband te conclude-ren	Niet be-kend of dragers gemu-teerde ge-nen be-kend wa-ren met diagnose heredi-taire

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Runge	2016	x								Academisch centrum, NL	Retro-spectief onderzoek	Vergelijking 3 methoden om leverijzerconcentratie met MRI te bepalen	-	114 patiënten, van wie 74 man, totaal 144 MRI's. Gem lft 44 jr, 12% met indicatie hemochromatose	SIR-bepaling R2-bepaling	R2*-bepaling	Diagnostische accuratesse	p=0,029), vooral bij personen > 65 jaar. Vergeleken met R2*: R2: sens 100% (94,4-100), spec 100% (59,0-100), PPV 100% (93,7-100), NPV 100% (77,3-100) SI: sens 93,8% (86,0-97,9), spec 100% (83,9-100), PPV 100% (95,2-100), NPV 80,2% (59,7-93,2)	R2* is de eerste keus voor bepaling leverijzerconcentratie	Hoog risico op bias. Retrospectief design, niet alle patiënten hebben alle tests gehad, selectieve rapportage, geen vergelijking met gouden standaard (bijv. biopsie, maar weinig patiënten met indicatie hemochromatose)	Studie na bespreking in werkgroep toegevoegd.
Samarasena	2006		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Sarigianni	2015	x								-	Syste-matische re-view	Onderzoeken diagnostische accuratesse MRI om lever ijzerstapeling te bepalen bij patiënten met hereditaire hemochromatose,	-	20 studies met in totaal 819 patiënten, gem lft 31	1,5T MRI scanner	niet vermeld	Diagnostische accuratesse	Sens varieerde van 0,00 tot 1,00 (mediaan 0,94), spec van 0,50 tot 1,00 (mediaan 0,89), geen meta-analyse	MRI kan accuraat zijn om ijzerstapeling uit te sluiten en om het aan te tonen bij personen met hoog risico, maar er is sprake van zwak bewijs	Hoog risico op basis in de geïncludeerde studies, vanwege problemen met rekrutering	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
												hemoglobino-pathie en myelodysplastisch syndroom. En onderzoeken effect verschillende MRI kenmerken op diagnostische accuratesse								patiënten, geen drempelwaarde tevoren vastgesteld, niet overall blinding, selectieve uitvoering referentietest, selectieve rapportage	
Shizukuda	2012							x		Zie Shizukuda (Left)											Exclusie, zelfde studie als Shizukuda (Left)
Shizukuda (Left)	2006							x		Ziekenhuis, VS	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken of afwijkingen in linkerventrikel-functie gevonden kunnen worden bij asymptomatische patiënten met hereditaire hemochromatose	-	43 patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y, waarvan 22 nieuw gediagnostiseerd en ≤ 3 flebotomie behandelingen 21 gezonde controles	-	-	Diverse cardiale parameters, in deze tabel alleen vergelijking tussen 'nieuwe patiënten' en gezonde controles gepresenteerd	Geen verschil tussen 'nieuwe patiënten' en controles voor de meeste cardiale parameters. Bij nieuwe patiënten hogere linker atrium ejectiekracht en linker atrium kinetische energie, en een hoger actief ledigingsvolume dan bij controles	Verhoging van atriumcontractie zou een vroeg echocardiografisch detecteerbare cardiale uitging van abnormale diastolische functie kunnen zijn bij patiënten met hereditaire hemochromatose zonder symptomen	Zeer weinig patiënten, veelheid aan analyses. Mogelijk vertekening door behandeling	Vraagtekens bij klinische relevantie van de gevonden verschillen
Shizukuda (Significance)	2006							x		Zie Shizukuda (Left)											Exclusie, zelfde studie als Shizukuda (Left)
St Pierre	2005	x								Multi-center studie,	Dwarsdoorsnede	Beschrijven niet-invasieve methode om lever ijzerconcentratie	-	105 patiënten bij wie leverbiopsie was gedaan	1,5T-MRI	Leverbiopsie, gestandaardiseerd	Correlatie tussen beide methoden	Spearman correlatie 0,98 (p<0,0001). Bij drempelwaarde ijzerstapeling in biopsie 1,8	Hoge sens en spec bij klinisch relevante	Patiënten waarschijnlijk niet vergelijkbaar met NL,	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										Australië/Azië	onderzoek	te bepalen met MRI						mg/g: sens MRI 0,94 (95%BI 0,86-0,97), spec 1,00 (95% BI 0,88-1,00). Bij drempelwaarde 3,2 mg/g: sens 0,94 (95%BI 0,85-0,98), spec 1,00 (95%BI 0,91-1,00). Bij drempelwaarde 7,0 mg/g: sens 0,89 (95%BI 0,79-0,95), spec 0,96 (95%BI 0,86-0,99). Bij drempelwaarde 15,0 mg/g: sens 0,85 (95%BI: 0,70-0,94), spec 0,92 (95%BI 0,83-0,96)	afkapwaarden lever ijzerconcentratie	geen diagnose patiënten bekend, geen blinding, mogelijke selectie, grote kans op vertekening resultaten	
Stickel	2014							x		Diverse klinieken, Europa	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken associatie diverse 'ijzergenen' en kans op leverfibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	28 patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y en cirrose 120 patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y zonder cirrose	-	-	Associaties diverse allelen met cirrose	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Genetische markers van ijzermetabolisme kunnen gerelateerd worden aan een klinisch relevant pad, zoals leverfibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	Relatief weinig patiënten met cirrose, retrospectief onderzoek	
Sundic	2014							x		3 ziekenhuizen, Noorwegen	RCT, niet geblindeerd	Onderzoeken of snellere daling van ferritine en transferrine saturatie mogelijk is met erythrocytaferese in vergelijking met flebotomie, met beperkte bijwerkingen, bij patiënten met hereditaire	Niet vermeld, ten minste 12 weken	62 patiënten met hereditaire hemochromatose en verhoogd serum ferritine (> 300 µg/l bij homozygoot en > 500 µg/l bij heterozygoot) en transferrine saturatie > 50%. 56 man, gem lft 42 (range 20-67)	Flebotomie (200-220 mL erythrocyten per sessie), eens per week	Erythrocytaferese (400 mL erythrocyten), elke 2 weken	Reductie ferritine concentratie en transferrine saturatie; Hb, discomfort, materiaalkosten en personele werktijd	Daling in ferritine concentratie: significant verschil na 10 weken behandeling (p<0,01). Tijd om tot ferritine < 50 µg/l te komen vergelijkbaar in beide groepen. Geen verschil in daling transferrine saturatie tussen beide	Erythrocytaferese leidt tot een snellere afname van ferritine en minder behandelingen, maar niet tot het eerder bereiken van de doelconcentratie ferritine, in vergelijking met flebotomie. Bijwerkingen zijn vergelijkbaar en	Beperkt, mooi opgezette studie. Geen blinding, beperkt aantal patiënten	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
												hemochromatose en ijzerstapeling						groepen. Geen verschil in bijwerkingen. Geen verschil in totale behandelduur. Materiaalkosten per patiënt tot bereiken doel ferritineconcentratie: € 232 bij flebotomie en € 691 bij erythrocytaferese (p<0,001)	de kosten van erythrocytaferese zijn hoger.		
Tziomalos	2010	x								-	Syste-matische re-view	Onderzoeken rol MRI in bepalen lever ijzerconcentratie bij patiënten met thalassemie, andere hemoglobinopathiën, anemie en hemochromatose	-		MRI			Geen systematische beschrijving resultaten		Forse risk of bias, zeer beperkte beschrijving methoden, niet reproduceerbaar, geen weer kwaliteit geïncordeerde studies	Eigenlijk meer narratieve, niet systematische review, exclusie
Valenti	2012							x		Twee universitaire ziekenhuizen, Italië	Dwars-door-snede onderzoek	Onderzoeken of 'patatin-like phospholipase domain containing-3 gen I148M' (PNPLA3) polymorfisme geassocieerd is met steatose, fibrose stadium en cirrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	174 patiënten met C282Y homozygote hemochromatose	-	-	PNPLA3 genotype en relatie met steatose, leverenzymen, ernst fibrose en cirrose	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	PNPLA3 polymorfisme kan een veelbelovende factor voor progressie van fibrose zijn bij patiënten met C282Y homozygote hemochromatose		Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Velati	2003		x																		Gepubliceerd voor

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Verhaegh	2016					x				Afdeling interne geneeskunde, ziekenhuis, NL	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken of de 'iron avidity index' (serum ferritine bij diagnose gedeeld door leeftijd bij diagnose) een goede voorspeller is van het fenotype hemochromatose en het aantal benodigde onderhoudsbehandelingen flebotomie per jaar	-	95 patiënten met hereditaire hemochromatose, homozygoot C282Y met onderhoudsbehandeling flebotomie, 60% man, gem lft 62	-	-	Relatie tussen aantal onderhoudsbehandelingen flebotomie per jaar en de iron avidity index, en covariabelen	Ruwe analyse: relatie tussen iron avidity index en aantal flebotomieën per jaar (p<0,003), geen relatie wanneer gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en leeftijd bij diagnose; wel wanneer dit weer gecorrigeerd werd voor gebruik protonpompremmers (p=0,037). Gemodificeerde iron avidity index: - 20 jaar bij leeftijd bij diagnose bij mannen, + 20 jaar bij leeftijd bij diagnose bij vrouwen. Dit leidde tot positieve associatie tussen gemodificeerde iron avidity index en aantal flebotomieën per jaar: Pearson correlatie 0,299 (p=0,003). Bij patiënten die protonpompremmers gebruiken: r=0,367 (p=0,023), bij patiënten die geen	De gemodificeerde iron avidity index is een tamelijk goede voorspeller om te onderscheiden welke patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y, die geen protonpompremmers gebruiken, ten minste 3 flebotomieën nodig zouden hebben. Dit zou patiënten kunnen selecteren die baat kunnen hebben bij een minder frequente behandeling, zoals erythrocytaferese	Groot, retrospectief onderzoek, niet vergelijkend design. Single center. De analyses lijken 'tailor-made', aangepast aan verkregen resultaten.	search-datum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		protonpompremmers gebruiken: r=0,453 (p<0,001)			
Walsh	2006		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Watkins	2008	x	x							2 ziekenhuizen, UK	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken van biochemische en klinische penetrantie van hereditaire hemochromatose bij 1e graads familieleden van patiënten, met genotype hemochromatose	-	63 patiënten, 49% man, gem lft 45 (sd 14). 87% homozygoot C282Y, 13% compound heterozygoot	-	-	Serum ferritine, transferrine saturatie, leverwaarden, diabetes, andere symptomen	Bij alle mannen bewijs van ijzerstapeling en bij 63% van de vrouwen. Bij C282Y homozygotie 89% met ijzerstapeling i.v.m. 25% bij compound heterozygotie. 24% van de patiënten had verhoogde transaminase concentratie; 93% daarvan had ijzerstapeling. Bij 71% leverecho gemaakt, bij 36% daarvan verhoogde 'echowaarden'. Leverbiopsie bij 7%, bij 50% daarvan verhoogde leverenzymen; 1 patiënt met minimale fibrose en 1 met matige fibrose; geen cirrose of	De biochemische penetrantie van hereditaire hemochromatose is hoog, maar de klinische penetrantie is laag.	Zeer groot, beperkt aantal patiënten, geen vergelijkende studie, veelheid aan analyses, methoden niet duidelijk omschreven.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken										Kwaliteit	
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		hepatocellulair carcinoom. Bij 67% glucoselevel geprikt, 10% daarvan diabetes.			
Wood	2013							x		Patiëntendatabase, Australië	Patiëntcontroleonderzoek	Onderzoeken van de rol van genetische polymorfismen in de progressie van hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	245 C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose, 66% man	-	-	Genetische polymorfismen en relatie met stadium fibrose	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Geen relatie tussen genetische polymorfismen en hepatische fibrose of cirrose bij patiënten met hemochromatose		Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie

Bijlage 5. Samenvatting kwaliteit van bewijs per uitgangsvraag, update 2017

Uitgangsvraag	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Imprecisie	Publicatiebias	Kwaliteit van bewijs
Diagnostische accuratesse MRI	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Diagnostische accuratesse specifiek genetisch onderzoek	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Morbiditeit familieleden	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Compound heterozygotie en ijzerstapel	Ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Zeer ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Starten met aderlaten	Zeer ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Zeer ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Streefwaarde ferritine	Zeer ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Erythrocytaferse versus aderlaten	Zeer ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Orgaanschade bij diagnose	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Follow-up bij orgaanschade	Zeer ernstig	Niet te beoordelen	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag

Bijlage 6. Evidence tabellen richtlijn 2007

Evidence tabel bij hoofdstuk 4.1. Symptomatologie

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen																					
Adams (1991)	observatie	56 patiënten verwezen naar tertiaire kliniek, op verdenking van HH, met onbegrepen leverklachten. Overige ijzerstapeling uitgesloten. en 37 opgespoorde familieleden die HLA A en B identiek waren aan probandus diagnose: leverbiopsie, bepaling ijzer in de lever en/of ijzervoorraad in lichaam > 5 gram	Vragenlijst, interview, lichamelijk onderzoek, lab	Symptomen van HH	Symptomen bij presentatie: 12% asymptomatisch percentages symptomen bij patiënten: <table><tr><td>symptoom</td><td>m</td><td>v</td></tr><tr><td>Hepatomegalie</td><td>56</td><td>73</td></tr><tr><td>Arthritis/gewrichtspijn</td><td>42</td><td>67</td></tr><tr><td>zwakte</td><td>38</td><td>47</td></tr><tr><td>pigmentatie</td><td>38</td><td>40</td></tr><tr><td>impotentie</td><td>38</td><td>-</td></tr><tr><td>Diabetes mellitus</td><td>22</td><td>27</td></tr></table> Bij familie-onderzoek alle symptomen lagere prevalentie	symptoom	m	v	Hepatomegalie	56	73	Arthritis/gewrichtspijn	42	67	zwakte	38	47	pigmentatie	38	40	impotentie	38	-	Diabetes mellitus	22	27	
symptoom	m	v																									
Hepatomegalie	56	73																									
Arthritis/gewrichtspijn	42	67																									
zwakte	38	47																									
pigmentatie	38	40																									
impotentie	38	-																									
Diabetes mellitus	22	27																									
Asberg (2002)	Case-control	Screening 65.238 mensen 269 nieuwe C282Y homozygoten vs onbekend aantal controles uit dezelfde screening van gelijk geslacht Cases: getrapte screening, elders beschreven; controls: ook uit getrapte screening met gelijk geslacht en 0 of 1x TSAT verhoogd. Excl.; bekende HC	Vragenlijst: algemeen en symptoomscores, lichamelijk onderzoek, bloed i.v.m hart/ vaatziekten	Verskil symptoomscores	Algemene gezondheid: geen verschil. Veel subgroepen en 17 items naggevraagd. Meer kans op HH: Artrose bij man, hypothyreoïdie en verhoogd thyroxine bij jonge vrouw, knieklachten bij oudere vrouw, anti-hypertensiva bij jonge vrouw. Minder kans op HH: Angina pectoris bij oudere man. Lever onduidelijk Buikklachten, DM, maligniteiten: geen verschil aantoonbaar. Pigmentatie en impotentie man: niet onderzocht	Let op: veel subgroepen. Soms gek: hypothyre wel meer frequent bij jongeren niet bij ouderen (contrast neemt af?) Bonferroni-correctie?																					
Beutler (2002)	Case control	41.038 personen die bij heath appraisal clinic kwamen gescreend cases: 152 C282Y homozygoten en 616 compound heterozygoten, minus 28 mensen bij wie de diagnose eerder bekend was en die niet al voor de diagnose een symptomen-vragenlijst hadden ingevuld. Controles: wild type uit dezelfde screening	Mutatie, lab, vragenlijst over symptomen	penetrantie	Geen van volgende symptomen komen vaker voor bij HH dan controles: algemene gezondheid, moeheid, arthropathie, pigmentatie, buikpijn, impotentie, depressie, gewichtsverlies, haarverlies, ritmestoornissen, dm, leverproblemen, ast verhoging. Na correctie voor leeftijd en geslacht hebben HH patiënten een rr van 2.1 op leverproblemen (gedefinieerd als antwoord van patiënt dat een arts de diagnose leverproblemen of hepatitis heeft gesteld). Ook geen verschil in aantal symptomen tussen homozygoten en controles.																						
Cadet (2003)	Case control	Cases: 60 eerstelijns patiënten met DM, arthropathie, onbegrepen moeheid, buikpijn, leverziekte, afwijkende levertests, impotentie, premature amenorroe of		Cases: Mutaties en ijzerstatus Controles: Vragenlijst, lichamelijk	In 1e lijn geen verhoogde kans op HH, Bij 62 arthropathiepatiënten en 159 osteoporosepatiënten van reumapoli geen verschil in mutatie met controles																						

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen												
		ritmestoornissen die genetische screening op HH ondergingen. 569 polipatiënten met artrose, reumafactor negatieve arthropathie, moeilijk instelbare DM of met de combinatie arthralgie met chronische vermoeidheid Controles: 991 gezonde controles die kwamen voor check up		onderzoek, lab, mutaties	Bij 121 slecht instelbareDM patiënten (type 1 en 2) meer kans op mutaties. Overigens had 87.6% van alle deelnemers een TS>40% en bijna helft een ferritine>300 227 patiënten met arthralgie en moeheid meer C282Y maar onduidelijk meer ijzerstapeling													
Cauza (2005)	Case control	Cases: 206 heterogene reumapoli patiënten. Controles: 487 elders beschreven gezonde bloeddonoren	Screening op C282Y en H63D	Prevalentie mutaties, ook per reumatische ziekte, ijzerstatus, x-foto's afhankelijk van symptomen, leverenzymen	Allelfreq C282Y en H63D gelijk in polipatiënten en donoren. Percentages. Significantie niet gegeven: <table><tr><td></td><td>totaal</td><td>onbegrepen</td><td>controls</td></tr><tr><td>C282Y homo</td><td>0,5</td><td>3,7</td><td>0</td></tr><tr><td>compound</td><td>2,4</td><td>7,4</td><td>1,6</td></tr></table> In subgroep met onbegrepen gewrichtsklachten wel significant verschil		totaal	onbegrepen	controls	C282Y homo	0,5	3,7	0	compound	2,4	7,4	1,6	.
	totaal	onbegrepen	controls															
C282Y homo	0,5	3,7	0															
compound	2,4	7,4	1,6															
Charlton '67	casereport	4 jong overleden HH patiënten. Onduidelijk waarop diagnose gebaseerd is			Bij hartritmestoornissen, decompensatio cordis en afwijkende levertesten denken aan HC	Opvallend: sterk aangedane families. Reden voor hoge penetrantie bij deze families?												
Conte (1998)	Case control	894 DM patiënten (117 DM1 en 777 DM2) 467 leeftijd gematchte controles met dyspepsie of IBS	TSAT en ferritine, leverbiopt indien ijzerparameters afwijkend	Diagnose hemochromatose	Hemochromatose bij 12 patiënten met hemochromatose en 1 controle OR 6.3 (95% CI 1.1-37.7)													
Dubois-Laforgue (1998)	Case control	184 ongeselecteerde patiënten met DM2 en 87 gezonde bloeddonoren van gelijke etnische afkomst		C282Tyr en H63Asp mutatie SeFe, TS, ferritine	C282Y even vaak bij HH als bij gezonden: bij 9,2% DM en 8% bij controles, waarvan 1 homozygoot H63 bij 25,5% DM en 26,1% H63. Diabetes met en zonder mutatie niet verschillend in familie-anamnese, leeftijd van diagnose, leverparameters, hyperlipidemie of insulinebehoefte. Ijzerparameters verhoogd bij personen met mutatie, maar verhoogd of niet leidt niet tot verschillen in bovengenoemde DM factoren.	Bij leverwaarden lijkt niet vgl DM-co maar mutatie + vs – te Geen maat voor significantie gegeven												
Durand (2004)	Ongecontroleerde studie	120 patiënten met chronische vermoeidheid stapsgewijs gescreend op HC-mutaties		Mutaties C282Y en H63D	4x compound, maar geen abnormale Fe stapeling blijkt uit aderlating 1x homozygoot H63. Heeft overgewicht, geen afwijkende leverfuncties, hepatomegalie en maar lichte ferritineverhoging geen C282Y homozygotie													

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen
Dymock (1970)	Observationeel, 1 groep, lijkt retrospectief	63 patiënten met primaire of secundaire hemochromatose op biochemische, klinische en histologische criteria, zowel voor als na flebotomie.	Div x-foto's Interview?	Arthropathie bij lichamelijk onderzoek en op x-foto's	Arthropathie bij 35 van de 63 patiënten Aantal patiënten heeft chondrocalcinose. Verschillende gewrichtsafwijkingen aangetoond. Leeftijd en ijzerverschot zouden belangrijkste oorzakelijke factoren zijn, echter nauwelijks kwantitatieve maten, geen statistische toetsen en geen multivariate analyse. Radiologische afwijkingen: cystes, sclerose subchondraal, verlies en chondrocalcinose van gewrichtskraakbeen. Symptomen gemiddeld vanaf 56 jaar. 30/31 mannen met primaire hc hadden mcp 2/3 betrokken. Bij 9/31 grote gewr aangedaan	Niet geblindeerd, wordt longitudinaal gepresenteerd, maar lijkt cross sectioneel verzameld. Cirkelredenering omtrent handsympt.
Ellervik (2001)	Case/ control	716 ongeselecteerde patiënten met DM1, ontstaan na 30 ^e , 9174 controles uit open populatie	Genotypering en ts	Kans op HH	1,26% van DM 1 en 0,25 % van controles was c282Y homozygoot. OR 4.6 (95% CI 2.0-10.1). compound heterozygotie niet verschillend OR 0.8 (0.4-1.7)	VW+ voor TS>50% = 0.26; VW- = 1.0 (voor ijzerparametershoofdstuk)
Faraawi (1993)	Observationeel, 1 groep	16 probandi meestal gezien door HH specialist, diagnose op basis van klinische en biochemische parameters en 9 familieleden die HLA-A en B identiek waren aan hun familie en ook tekenen van ijzerstapeling hadden. reumapoli ptt? Of interne?	Ferritine, serum ijzer, ijzerbinding, leverbiopten, interview en lichamelijk onderzoek, x-foto's van handen, knieën, bekken en zo nodig andere gewrichten	Klinische en radiologische symptomen van arthropathie	'arthritis' klinisch bij 15/16 en 1/9, radiologisch bij 15/16 en 3/9 resp. probandi en familie. (asymptomatische) chondrocalcinose bij 9/25. mcp bij 15/25, pols 10/15 heup 6/15. opmerking dat aandoening niet goed te differentiëren is van andere gewrichtsaandoeningen	
Frayling (1998)	Case control	238 ongerelateerde patiënten met DM2 215 op leeftijd gematchte controles zonder afwijkende glucosewaarde	Gescreend op mutatie	C282Y mutatie	c282y homozygotie Beide groepen 1x homozygoot, maar zonder klachten. De patiënt had verhoogde ferritine, controle niet	
Hamilton (1968)	32 cases	32 hemochromatose patiënten, van wie 2 postmortem	Symptomen van artritis, x-foto's gewrichten, ijzerstatus, postmortem: histologie, chemie en kristallografie van gewrichten	Beschrijving gewrichtsklachten	16/32 hadden artritis, van wie bij 5 beperkt tot pols/hand. Bij 11/16 pas diagnose artritis na diagnose hemochromatose. Symptomencomplex zeer divers qua ernst en lokalisatie	
Hirsch (1976)	5 cases, gecombineerd met narratieve review	5 patiënten, diagnose op diverse manieren gesteld		(radiologische) bevindingen gewrichten	Osteoporose, artrose, chondrocalcinose, polyartritis. Wel allemaal MCP aangedaan.	Onduidelijke selectie van cases, niet uitgebreid beoordeeld Cases gepresenteerd als illustratie

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen																																
Hramiak (1997)	Case/ control	17 patiënten met hemochromatose, van wie 4 met cirrose, 6 met DM en 7 geen van beide. 10 controles zonder familie anamnese van DM of hemochromatose	Insulinegevoeligheid en secretie tijdens gtt		glucosetolerantie ook gestoord indien geen cirrose. Verbeterd na flebotomie. Bij cirrose of DM geen verbetering na flebo	opgenomen voor 'ernst' van sympt																																
Lassere (1949)	opinie				Symptomen van trapezio-metacarpale artritis vaak ontstaan tijdens handwerk																																	
Mainous III (2002)	Retrospectief in 4 bestaande datasets	3 ^e nationale survey over voeding en gezondheid, nationale ambulante zorg survey, nationale ziekenhuis ontslag survey, doodsoorzaken register			Gediagnostiseerde HC ligt tussen 0,01 en 0,03%	Onduidelijk design																																
McCarthy (1996)	3 cases	3 patiënten met DM2 en voor HH typische klinische en radiologische handafwijkingen		Klinische diagnose van hemochromatose	HH-achtige gewr afwijkingen ook bij DM zonder HC																																	
McDonnell (1999)	Case gedeeltelijke control	2851 patiënten met HH op basis van symptomen en klinische chemie, uit verschillende engels sprekende landen ptt uit VS werden vergeleken met NHANES 2 en 3 nationale gezondheidsstudies	Schriftelijke symptomenvragenlijst	Symptomen, beloop diagnostisch proces tot aan diagnose Gevolgd beleid en advies, gevolgen	<table><tr><th>klacht</th><th>%</th><th>beter met therapie</th><th>Slechter met therapie</th></tr><tr><td>Extreem moe</td><td>46</td><td>54</td><td>17</td></tr><tr><td>Gewr pijn</td><td>44</td><td>9</td><td>34</td></tr><tr><td>Impotentie/ libido</td><td>26</td><td>13</td><td>28</td></tr><tr><td>Skin bronzing</td><td>26</td><td>59</td><td>4</td></tr><tr><td>Palpitaties</td><td>24</td><td>6</td><td>10</td></tr><tr><td>Depressie</td><td>21</td><td>41</td><td>10</td></tr><tr><td>buikpijn</td><td>20</td><td>22</td><td>12</td></tr></table> (geen significanties gerapporteerd) Vergelijking met health survey VS: artritis, lever/galblaas klachten, extreme moeheid en DM: even vaak bij HH als in open populatie maar wel op jongere leeftijd. Begin symptomen: 41 jaar +/- 14 Naar arts: 43 jaar +/- 4 Diagnose: 50 jaar +/- 4	klacht	%	beter met therapie	Slechter met therapie	Extreem moe	46	54	17	Gewr pijn	44	9	34	Impotentie/ libido	26	13	28	Skin bronzing	26	59	4	Palpitaties	24	6	10	Depressie	21	41	10	buikpijn	20	22	12	Deels cross-sectioneel, deels retrospectief 35% opgespoord op basis van symptomen, 45% via ongericht bloedonderzoek, 20% via familiescreening 56% kreeg diagnose in eerste lijn
klacht	%	beter met therapie	Slechter met therapie																																			
Extreem moe	46	54	17																																			
Gewr pijn	44	9	34																																			
Impotentie/ libido	26	13	28																																			
Skin bronzing	26	59	4																																			
Palpitaties	24	6	10																																			
Depressie	21	41	10																																			
buikpijn	20	22	12																																			

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen						
Ryan (2002)	Case control	30 ongerelateerde C282Y homozygoten 79 bij familiescreening nieuw opgespoorde C282Y homozygoten uit 46 families (weten nog niet dat ze HC hebben) en	Aspecifieke symptomen en hun associatie met ijzerparameters	Moeheid, arthropathie en impotentie, leverwaarden, ijzerwaarden, lever histologie	Vrouwelijke patiënten zijn meer moe dan onbekende homozygoten. Verder zijn er geen significante verschillen tussen beide groepen. Al dan niet verhoogde ijzerparameters maakt niet uit voor de aanwezigheid van symptomen.	Risico op bias: familieleden weten weliswaar niet dat ze homozygoot zijn, maar kennen wel de symptomen van familie						
Sinaglia (1997)	Observationeel, 1 groep	32 patiënten met chemische en histologisch bewezen hemochromatose (leverbiopsie), verder ferritine, ts en hoeveelheid verwijderd Fe	x-foto's, DEXA	Arthropathie, osteoporose	Bij 81,3 % radiologische tekenen van arthropathie, meest lumbaal 59,3, knieën 53,1, polsen 40,6, mcp 31,2, pip en dip, ieder 18,7. chondrocalcinose bij 2 patiënten, zonder symptomen. Patiënten met afwijkingen waren gemiddeld 13,7 jaar ouder. Osteoporose kwam voor bij 29%. Had geen relatie met cirrose, maar wel met hoeveelheid verwijderd Fe	Nb: radiologen niet geblijnd, geen criteria gesteld voor afwijkingen.						
Turnbull (1997)	Observationeel, 1 groep	413 DM1 en 314 DM2 patiënten	Ferritine, m > 350 microgr/l, v > 250 microgr/l TSAT > 55% leverbiopsie	HC via biopsie	Getrapte screening. 22 patiënten hadden bij herhaling afwijkende ijzerparameters, van wie bij 1 bewezen hemochromatose bewezen door biopsie. Dat is lager dan de schatting van 4/1000 personen.	Methodologisch probleem dat niet iedereen dezelfde teststrategie onderging						
Tweed (1998)	Case report	2 patiënten, familie van elkaar, met subfertiliteit	-	-	Bij infertiliteit en impotentie denken aan HC Infertiliteit door ijzerneerslag in zowel hypofyse als gonaden. Symptoombeschrijving, geen (causale) relatie symptomen/ziekte							
Walen (2002)	Case control	Vragenlijst: 124 C282Y homozyg en 22.429 wild type controles Interview: 17 de novo C282Y homozygoten en 29 controles, gematched qua leeftijd en geslacht, aselect?	Vragenlijst met 400 vragen door pt en qua inhoud mede daarvan afhankelijk interview door arts over 13 HC-gerelateerde symptomen Kappa voor beide: 0.35-0.58 per item	Symptomen van HC	<table><tr><th>klacht</th><th>case</th><th>control</th></tr><tr><td>Chron gewr</td><td>82% i 34% q</td><td>62% i ns 37% q</td></tr></table> i = interview q = vragenlijst Geen verschil in gewrichtsklachten per lokalisatie Buikklachten, schildklierlijden, en ritmestoornissen vaker bij controles: ns Vaak diarree of obstipatie vaker bij patiënten: ns Bij vragenlijsten alle symptomen minder frequent genoemd. Zeldzame aandoeningen zoals maligniteit, huidverkleuring, infertiliteit: ns Haarverlies wel significant vaker bij patiënten. Ook bij beperking tot patiënten <60 jaar geen verschil	klacht	case	control	Chron gewr	82% i 34% q	62% i ns 37% q	Cave groot aantal items → bonferroni-correctie Let op: bronbestand is Beutler-studie. Deze studie voegt alleen interview toe.
klacht	case	control										
Chron gewr	82% i 34% q	62% i ns 37% q										

Evidence tabel bij hoofdstuk 4.6. IJzer in de lever: MRI

Auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Be-wijs klasse	Populatie & n	Diagnostische test	Referentie test	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Alustiza 2004	Verg. pro-spectief	A2/B	Leverbiopt N = 112	MR 1,5T T1-SE en vele GE's (T1, PD, T2 en T2*)	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	Correlatie MR-LFeC en biopt-LFeC $r = .94$	Computer model Rennes bruikbaar ($r = .89$ met biopt-LFeC) Calibratie is gewenst per machine (phantoom (niet beschikbaar) of via biopt)
Andersen 1991	Verg. pro-spectief	B	Hemochr. + normalen N = 13	MR 0,5T T1 & PD & T2-SE	Bloedconc.: Fe, ferritine en transferrine	Correlatie SI-ratio met lab.	Significante correlatie SI-ratio met [ferritine]	NB. Uitstekend voor vervolgen therapie
Bonkovsky 1999	Verg. pro-spectief	B	Verhoogd ijzer N = 38	MR 1,5T T1 & T2, zowel SE als GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio's lever/(spier/vet/lucht) met LFeC	Beste GE sequentie – korte TR en TE Bij lagere LFeC variaties in MR uitslag klein (tot 13%); hogere LFeC ($> 10.000 \mu\text{mol/g}$) grotere fouten	Bij cirrhose en fibrose grote verschillen binnen de lever (sample error; voordeel dus voor MR = hele lever). MR . iet geschikt voor bepalen cirrhose of fibrose Biopt als: palpabele lever, [ferritine] $> 1000 \text{ ng/mL}$ of verhoogd ASAT
Chu 2004	Exp.							ONBRUIKBAAR
Engelhardt 1994	Idem	B	Deelstudie (rat, in vitro & hum.) N = 13	MR 1,5T SE & Multi SE	Leverbiopt	Correlatie 1/T2-relax. met LFeC	Goede correlatie Fout bij SE $\ll$ MSE	TE $< 20 \text{ ms}$ om betrouwbaar te meten, ook als LFeC $> 200 \mu\text{mol/g}$
Ernst 1997	Idem	A2	Verdenking hemochr. N = 58	MR 0,5T T1 & T2* GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	Verhoogde LFeC al betrouwbaar te meten als 1,5x normaal. T2* beter als geringe toename LFeC; sterke verhoging, dan T1	
Gandon 1994	Idem	A2/B	Verdenking verhoogd ijzer N = 77	MR 0,5T SE, multi SE & GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	MR $>$ [ferritine]. Accurate LFeC bepaling bij waarden $80-300 \mu\text{mol/g}$ Onbetrouwbaar bij sterke verhoging LFeC	Best is GE met lange TE, dus T2*
Gandon 2004	Idem	A2/B	Hep. C of ijzer-stapeling N = 174	MR 1,5T T1, PD en meerdere T2-GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	T2*-GE beste correlatie met LFeC (sens. 93%, spec. 98%) Goede overeenkomst MR-LFeC en biopt	MR goed bij LFeC van $60-375 \mu\text{mol/g}$
Guyader 1992	Idem	B	Homozyg. H + normalen + leverziekten N = 47	MR 0,35T T2	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio's lever/(spier/vet/milt) met LFeC	L/vet of milt $>$ L/spier MR niet gevoelig voor LFeC $< 125 \mu\text{mol/g}$	MR $>$ CT Plaatsen zelf kanttekeningen bij hun resultaat, mn. milt !!!!

Auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Be-wijs klasse	Populatie & n	Diagnostische test	Referentie test	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Johnston 1989	Verg. pro-spectief	B/C	Zeer variabel N = 30	MR 0,5T (T1-) SE	Leverbiopt (n = 10) en obductie (n = 2)	SI ratio hart, lever of milt vs. spier	Meeste ijzer gestapeld in lever Hart – laat verschijnsel	Eigenlijk maar n = 12
Kaltwasser 1989	Idem	B/C	Zeer variabel N = 22	MR 1 of 1,5T SE	[ferritine] leverbiopt (n = 11)	Correlatie [ferritine] en LFeC met 1/T2	Matige correlatie [ferritine] met 1/T2 Goede correlatie LFeC met 1/T2 (zelfs lineair tot LFeC 400 µmol/g)	LFeC dus te ‘voorspellen’ in klinisch relevant bereik
Kreeften berg 2000	Idem	B	Verdenking verhoogd ijzer in lever N = 23	MR 1,5T T1 & T2-SE en GE	Leverbiopt	SI (lever – achtergr.) / SI (spier – achtergr.)	T1-SE goed bij hoge LFeC GE goed bij lage LFeC	Sterkere magneet “nauwkeurig” bij lagere LFeC, en zwakkere magneet bij hogere LFeC (→ minder last suscept. art.). Met 1,5T goede correlatie tot 150 µmol/g; daarboven alleen semikwantitatief.
Lawrence 1996	Idem	A2	N = 43	MR 1,5T T1 & PD & T2-SE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever/spier met LFeC	LMPD ratio significant gecorreleerd met LFeC	LMT1 kent veel minder betrouwbare correlatie NB. Slecht als op 0,35-0,5T
Macfarlane 1995	Idem	B	Verdenking hemochr. N = 8	MR 1,5T Multi SE	Leverbiopt	Correlatie T2-relax. & SI-ratio lever-spier met LFeC	Geen goede correlatie met T2-relax. (r = -.65) Goede correlatie met SI-ratio (r = .96)	SI-ratio te prefereren boven T2-relax. Relatief lage LFeC (2-30 µmol/g)
Olynyk 2005	Idem	B	Deelstudie bij hemochr. pat. N = 10	MR 1,5T Multi SE	Leverbiopt	Correlatie R ₂ -lever met LFeC	LFeC met MRI en biopt binnen 95% conf.int.	Expositie duur is belangrijk voor ontwikkeling fibrose. Te bepalen d.m.v. leeftijd * LFeC
Pietrangelo 2005	Review	Geen						Geen originele data
Salo 2002	Cohort	C	Multitransfusies N = 23	MR 1,5T Multi SE	Geen	Vergelijk T2-relaxatie lever met aantal transfusies		ONBRUIKBAAR
Siegelman 1993	Idem	C	Verhoogd ijzer in lever N = 19	MR 1,5T T2-SE en T2*-GE	Leverbiopt (n = 19)	Optisch (SI lever, pancreas & milt)	Verschillende patronen bij IH, siderose en cirrhose	Pancreas laag – cirrhose bij IH; Pancreas norm. – pre-cirrhose bij IH of cirrhose met siderose Milt - bij IH RES afwijkend → vaak normaal SI milt
St. Pierre 2005	Verg. pro-spectief	A2 /B?	Leverbiopt N = 105	MR 1,5T Multi SE	Leverbiopt	Correlatie R ₂ -lever met LFeC	Zeer goede correlatie R ₂ -lever met LFeC (r = .98)	Validatie R ₂ -metingen op fantoom op diverse scanners!
Thomson 1992	Verg. pro-spectief	B	Gezonde bloed-donoren N = 16	MR 1,5T T2-SE & GE	Leverbiopt	Correlatie R ₂ & SI ratio lever/spier met LFeC	Geen correlatie R ₂ met LFeC R > 0,9 SI ratio met LFeC	GE beter dan SE; accuracy berekende LFeC van SI ratio lever/spier op GE maar 35%

Bijlage 7. Kennislacunes

- Het is niet bekend wat de diagnostische accuratesse is van diagnostisch aderlaten bij patiënten met de klinische verdenking HH, voor het stellen van de diagnose HH.
- Er is geen goed bewijs beschikbaar over de ideale (ferritine)drempel voor het starten met aderlaten bij patiënten met HH.
- Er is geen goed bewijs voor de waarde van ferritine waarboven gestart moet worden met aderlaten bij patiënten met HH.
- Er is geen goed bewijs voor een optimale streefwaarde van het ferritine in de depletie- en onderhoudsfase, en voor TSAT als biomarker om individueel maatwerk te leveren.
- Het is niet bekend of er orgaanschade onderzoek moet worden gedaan bij patiënten waarbij de diagnose HH is gesteld en waarbij er geen klachten zijn die op orgaanschade wijzen.
- Het is onbekend wat de voorspellende waarde is van de combinatie van symptomen voor het optreden van HH en er is geen duidelijkheid over de relatie tussen klachten en de ijzerparameters.
- De relatie tussen homozygotie, teveel aan ijzer en daadwerkelijke klinische effecten is nog onduidelijk.

Bijlage 8. Voorstel voor indicatoren

- Percentage patiënten dat DNA-onderzoek krijgt, van het totaal aantal patiënten met verhoogd ferritine (boven de normaalwaarden die worden opgegeven door het laboratorium) en TSAT >45%.
- Percentage patiënten dat middels echografie van de lever gescreend wordt op hepatocellulair carcinoom, van het totaal aantal patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose.
- Percentage patiënten met hereditaire hemochromatose dat een levertransplantatie krijgt op basis van levercirrose.
- Percentage patiënten met hepatocellulair carcinoom bij niet eerder ontdekte hemochromatose.

2408

Bijlage 9. Implementatieplan

2409

Mogelijke knelpunten in de implementatie van deze richtlijn en oplossingsrichtingen

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose	Individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan mogelijk groter is. In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Europese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde klachten, diagnostiek naar HH middels bepaling van ijzerparameters kan worden overwogen.	Er is een nauw optimum voor de diagnostiek. Er is risico op zowel onder- als overdiagnostiek	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep
	Bij verdenking op een anderszins onverklaarde chronische leverziekte wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose geadviseerd.	Geen		
4.2. IJzerparameters	Voor het optimaal beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd zowel de ijzerverzadingsfractie – of wel de TSAT -als ook het serumferritine te bepalen. Om de TSAT te berekenen moet zowel de serumijzer- en transferrinespiegel worden bepaald. Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam. Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegewogen worden. Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van HFE-gerelateerde HH wordt een transferrinesaturatie van > 45 % aangehouden. Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen laboratorium. Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde bepaling nuchter worden gedaan.	De TSAT wordt niet altijd bepaald of niet gebruikt bij de interpretatie van het ferritine	Deskundigheidsbevordering in 1 ^e 2 ⁿ lijn d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
4.3. Genetisch onderzoek	Onderzoek van HFE-mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van kaukasische afkomst) met verhoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten. Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) compound heterozygotie (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D: zie flowchart. (*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D) Zie flowchart diagnostiek	Financiële drempel voor patiënten die het eigen risico nog niet gebruikt hebben	Ligt niet in de invloedssfeer van de richtlijnwerkgroep	
4.4. Compound heterozygotie en teveel aan ijzer	Wanneer een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek naar deze mutaties geadviseerd.	Geen majeur knelpunt		
4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie	Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH. Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.	Geen		
4.6. IJzer in de lever: MRI	Een schatting van de hoeveelheid ijzer in de lever door middel van MRI kan overwogen worden bij patiënten met biochemische criteria voor een teveel aan ijzer, die bij DNA onderzoek geen HH hebben én geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose, leverziekte). Ter bepaling van het ijzergehalte zijn een tweetal methoden beschikbaar waarbij de website van Rennes (https://imagedmed.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php) beide methoden gratis aanbiedt en waarbij de relaxometriemethode als voorkeursmethode door de website wordt geadviseerd. De richtlijnwerkgroep erkent de voordelen van de T2-relaxometrie, maar onthoudt zich een specifieke voorkeur voor een bepaalde MRI-techniek, aangezien hier geen literatuuronderzoek naar verricht is.	• Kennisprobleem • Logistiek van de aanvraag van aanvullend genetisch onderzoek kan onbekend zijn	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek	Klinische verdenking hereditaire hemochromatose (geen familiale screening*) Deze flowchart is niet van toepassing bij patiënten met anemie Arboken (n) en zijn zwaarwegende argumenten nodig om het pad te volgen; indien echter geen klaring is gevonden voor het verhoogde ferritine is de diagnose niet afgeleid. Familiale screening: DNA-onderzoek Verhoogde ferritine boven de normaalwaarden die worden gegeven door het laboratorium (bijv. advenen (afvalen, alcohol staken), na het bepalen, eventuele onderliggend ontstekingsproces uitsluiten) Indien geen verklaring bij standaard analyse voor persistent verhoogde biochemische ijzerparameters of bewezen toeval aan (geen in de organen) Aanvullende DNA-analyse (a.u. type 1, 2, 3, 4a (bij laag TSAT), 4b HH, BMP6). Benadering mogelijk: single genes, genpanel, exome sequencing Harities voor MRI en/of leverbiopsi: Persistent verhoging op twee aan (ijzer zonder goede verklaring bij initiale diagnostiek) Onderscheid tussen primair en secundair toeval aan (ijzer (MRI: lever vs milt, biopsi: hepatocyt vs Kupffer cell))	- Kennisprobleem - Logistiek van de aanvraag van aanvullend genetisch onderzoek kan onbekend zijn	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep
5.2. Starten met aderlaten	Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose én een serumferritineconcentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.	Geen		
5.3. Streefwaarde ferritine	Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behandeling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.	Geen		
5.4. Indicatie erythrocytaferese	Naast ontijzering middels flebotomieën is erythrocytaferese een technisch goed alternatief. Op individuele basis zal een arts met een patiënt kunnen kiezen voor de meest optimale ontijzeringstherapie.	Problemen in de vergoeding bij de inkoop van erythrocytaferese voor de ziekenhuizen Beperkte beschikbaarheid van erythrocytaferese in de ziekenhuizen zelf	Er is een alternatief: aderlaten. Bij keuze voor erythrocytaferese zou dat bijv. DBC-verzwaard moeten werken	NIV

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
5.5. Leefstijladviezen	Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de kans op een lage therapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf een bijdrage te willen leveren aan het verminderen van ijzerstapeling is het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden. Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van alcohol en in zijn algemeenheid terughoudend te zijn met het nuttigen van alcoholhoudende dranken. De werkgroep onthoudt zich van een aanbeveling over het gebruik van protonpompremmers in het algemeen. De reden hiervoor is het gebrek aan evidence voor de effecten van protonpompremmers bij patiënten met HH op de lange termijn. In individuele gevallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmers om de ijzeropname te verminderen.	Onbekendheid	Voorlichting	HVN
5.6. Bloeddonatie	In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden hiervoor (zie hoofdtekst) is voldaan.	Logistiek en financiële afhandeling is pas recent opgestart en kent nog kinderziektes		HVN Sanquin
6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden	Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie. Dit advies geldt voor alle broers en zussen van een index patiënt. Voor kinderen van C282Y homozygote patiënten geldt hetzelfde advies, maar is genetisch onderzoek niet zinvol wanneer de partner van deze patiënt niet van kaukasische komaf is. Bij niet-	Onbekendheid bij huisartsen	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
	kaukasiërs wordt de C282Y mutatie namelijk zelden of nooit aangetoond. Ook voor ouders van C282Y homozygote patiënten kan genetisch onderzoek aangewezen zijn. Hoge leeftijd kan echter een reden zijn om hiervan af te zien. Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar. Bij afwijkende waarden wordt behandeld conform adviezen in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.	Kosten bij familie van de patiënt	Er is een alternatief: ijzerparameters volgen	
6.2. Logistiek familieonderzoek	Met patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen erfelijkheidsaspecten en familieonderzoek te worden besproken (zie voor andere mogelijkheden bovenstaande overwegingen). Zo nodig kan verwezen worden naar een afdeling klinisch genetica. Familieleden zouden door de patiënt zelf geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor HH, in eerste instantie door middel van DNA onderzoek. Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar teveel aan ijzer te worden gedaan door middel van bloedonderzoek. Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.	Zie 6.1		
7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade	Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaanschade te onderzoeken middels klinische en niet-invasieve testen. Met name bij een ferritine >1000 µg/l wordt extra aandacht geadviseerd voor het uitsluiten van leverfibrose en -cirrose. Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepatocellulair carcinoom geadviseerd middels echografie van de lever, conform de richtlijnen van de AASLD en de EASL. Er is geen plaats meer voor standaard alfafoetoproteïne bepaling. Wanneer er verdenking is op orgaanschade van de lever, zoals een cirrose dan wel een andere primaire leverziekte, is verwijzing naar de MDL-arts geïndiceerd. Er is onvoldoende conclusief bewijs dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot artropathie.	Geen		

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
	Desondanks wordt alertheid op hereditaire hemochromatose als mogelijke oorzaak geadviseerd met name bij artropathie op jonge leeftijd en artropathie van de MCP (2^e tot 5^e straal) gewrichten. Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochromatose en een aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de clinicus geadviseerd om alert te zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten. Er zijn geen specifieke adviezen t.a.v. follow-up en behandeling van orgaanschade die is opgetreden als gevolg van hereditaire hemochromatose. Verwezen wordt naar de desbetreffende richtlijnen.			

2410

Bijlage 10. Referenties

1. (NIV) NIV, Laboratoriumgeneeskunde NVvKCe, Laboratoriumdiagnostiek VA. Richtlijn Hereditaire Hemochromatose. Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2007.
2. De Beer JJA, Kuijpers T. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13(4):399-408.
4. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol.* 2001;154(3):193-206.
5. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat.* 2000;15(1):7-12.
6. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2383-97.
7. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2006;52(6):950-68.
8. Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood.* 2003;101(9):3347-50.
9. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.* 2000;33(3):485-504.
10. Edwards CQ, Ajioka RS, Kushner JP. Hemochromatosis: a genetic definition. In: Barton JC, Edwards CQ, editors. *Hemochromatosis Genetics, pathophysiology, diagnosis: Cambridge university press; 2000.* p. 8-11.
11. Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-associated hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):221-34.
12. Tavill AS, American Association for the Study of Liver D, American College of G, American Gastroenterological A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001;33(5):1321-8.
13. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:36-41.
14. Swinkels DW, Jacobs EM. [From gene to disease; HFE-mutations in primary haemochromatosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147(14):652-6.
15. Mura C, Raguene O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood.* 1999;93(8):2502-5.
16. Hamdi-Roze H, Beaumont-Epinette MP, Ben Ali Z, Le Lan C, Loustaud-Ratti V, Causse X, et al. Rare HFE variants are the most frequent cause of hemochromatosis in non-c282y homozygous patients with hemochromatosis. *Am J Hematol.* 2016;91(12):1202-5.
17. Best LG, Harris PE, Spriggs EL. Hemochromatosis mutations C282Y and H63D in 'cis' phase. *Clin Genet.* 2001;60(1):68-72.
18. Lucotte G, Champenois T, Semonin O. A rare case of a patient heterozygous for the hemochromatosis mutation C282Y and homozygous for H63D. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27(5):892-3.
19. Bergmans JP, Kemna EH, Janssen MC, Jacobs EM, Stalenhoef AF, Marx JJ, et al. [Hereditary haemochromatosis: novel genes, novel diseases and hepcidin]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(20):1121-7.
20. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 2003;361(9358):669-73.
21. Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):171-82.
22. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003;34(1):97-101.
23. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-3.
24. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1240-51 e4.
25. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127(23):2809-13.
26. Finch SC, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis. *Medicine (Baltimore).* 1955;34(4):381-430.
27. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):105-10.
28. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood.* 2004;103(8):2914-9.
29. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Kannelonning K, Fjosne U, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(10):1108-15.
30. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet.* 2002;359(9302):211-8.
31. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilina S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med.* 1999;341(10):718-24.

32. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):294-301.
33. van Dijk BA, Kemna EH, Tjalsma H, Klaver SM, Wiegerinck ET, Goossens JP, et al. Effect of the new HJV-L165X mutation on penetrance of HFE. *Blood.* 2007;109(12):5525-6.
34. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2006;145(3):209-23.
35. Asberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(6):719-24.
36. Schumacher HR, Jr. Hemochromatosis and Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1964;7:41-50.
37. Elmberg M, Hultcrantz R, Simard JF, Carlsson A, Askling J. Increased risk of arthropathies and joint replacement surgery in patients with genetic hemochromatosis: a study of 3,531 patients and their 11,794 first-degree relatives. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):678-85.
38. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Engelbrecht M, Schoniger-Hekele M, et al. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med.* 2010;123(7):659-62.
39. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Engelbrecht M, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3792-8.
40. Wang Y, Gurrin LC, Wluka AE, Bertalli NA, Osborne NJ, Delatycki MB, et al. HFE C282Y homozygosity is associated with an increased risk of total hip replacement for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):872-8.
41. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999;106(6):619-24.
42. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(6):522-30.
43. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Koller M, Kostner K, Georg P, et al. HFE genotyping demonstrates a significant incidence of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(1):7-12.
44. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1809-13.
45. Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW, Williams R. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis.* 1970;29(5):469-76.
46. Hamilton E, Williams R, Barlow KA, Smith PM. The arthropathy of idiopathic haemochromatosis. *Q J Med.* 1968;37(145):171-82.
47. Hirsch JH, Killien FC, Troupin RH. The arthropathy of hemochromatosis. *Radiology.* 1976;118(3):591-6.
48. McCarthy GM, Rosenthal AK, Carrera GF. Hemochromatosis-like arthropathy in diabetes mellitus without hemochromatosis. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1453-6.
49. Lasserre C, Pauzat D, Derennes R. Osteoarthritis of the trapezio-metacarpal joint. *J Bone Joint Surg Br.* 1949;31B(4):534-6, illust.
50. Conte D, Manachino D, Colli A, Guala A, Aimo G, Androletti M, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1998;128(5):370-3.
51. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C, et al. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1371-2.
52. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;351(9120):1933-4.
53. Mainous AG, 3rd, Gill JM, Pearson WS. Should we screen for hemochromatosis? An examination of evidence of downstream effects on morbidity and mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1769-74.
54. Turnbull AJ, Mitchison HC, Peaston RT, Lai LC, Bennett MK, Taylor R, et al. The prevalence of hereditary haemochromatosis in a diabetic population. *Qjm.* 1997;90(4):271-5.
55. Cadet E, Capron D, Perez AS, Crepin SN, Arlot S, Ducroix JP, et al. A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med.* 2003;253(2):217-24.
56. Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med.* 1997;20(2):110-8.
57. Ryan E, Byrnes V, Coughlan B, Flanagan AM, Barrett S, O'Keane JC, et al. Underdiagnosis of hereditary haemochromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut.* 2002;51(1):108-12.
58. Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF, et al. Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol.* 2002;118(4):1170-8.
59. Tweed MJ, Roland JM. Haemochromatosis as an endocrine cause of subfertility. *Bmj.* 1998;316(7135):915-6.
60. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med.* 1991;90(4):445-9.
61. Charlton RW, Abrahams C, Bothwell TH. Idiopathic hemochromatosis in young subjects. Clinical, pathological, and chemical findings in four patients. *Arch Pathol.* 1967;83(2):132-40.
62. Gezondheidsraad. Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999.
63. Haematology. BCfSi. Genetic Haemochromatosis. . 2000.

64. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):522-36.
65. Swinkels DW. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Klin Chem*. 2003;28:124-44.
66. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet*. 2001;358(9291):1405-9.
67. Trouseu A. Glycosurie, diabète sucré. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. 1865;2:663-98.
68. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loreal O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol*. 1998;28 Suppl 1:14-8.
69. Hanot VC, Chauffard AME. Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Rev Med (Paris)*. 1882;2(385).
70. Recklinghausen FDv. *Über Haemochromatose*. *Bern Klin Wochenschr*. 1880;26:925.
71. Sheldon JH. *Haemochromatosis*. Oxford University Press, London. 1935.
72. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut*. 1976;17(5):332-4.
73. Ridefelt P, Larsson A, Rehman JU, Axelsson J. Influences of sleep and the circadian rhythm on iron-status indices. *Clin Biochem*. 2010;43(16-17):1323-8.
74. Dallman PR. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biological variations of laboratory tests. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(6):937-41.
75. Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J, Kushner JP. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated and untreated haemochromatosis homozygotes. *J Intern Med*. 1989;226(5):373-9.
76. Sinniah R, Daggart JR, Neill DW. Diurnal variations of the serum iron in normal subjects and in patients with haemochromatosis. *Br J Haematol*. 1969;17(4):351-8.
77. Olsson KS, Eriksson K, Ritter B, Heedman PA. Screening for iron overload using transferrin saturation. *Acta Med Scand*. 1984;215(2):105-12.
78. Cavill I, Jacobs A, Worwood M. Diagnostic methods for iron status. *Ann Clin Biochem*. 1986;23 (Pt 2):168-71.
79. Gambino R, Desvarieux E, Orth M, Matan H, Ackattupathil T, Lijoi E, et al. The relation between chemically measured total iron-binding capacity concentrations and immunologically measured transferrin concentrations in human serum. *Clin Chem*. 1997;43(12):2408-12.
80. Gottschalk R, Wigand R, Dietrich CF, Oremek G, Liebisch F, Hoelzer D, et al. Total iron-binding capacity and serum transferrin determination under the influence of several clinical conditions. *Clin Chim Acta*. 2000;293(1-2):127-38.
81. Kasvosve I, Delanghe J. Total iron binding capacity and transferrin concentration in the assessment of iron status. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(10):1014-8.
82. Adams PC, Bhayana V. Unsaturated iron-binding capacity: a screening test for C282Y hemochromatosis? *Clin Chem*. 2000;46(11):1870-1.
83. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology*. 2000;31(5):1160-4.
84. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol*. 2001;114(2):474-84.
85. Murtagh LJ, Whitley M, Wilson S, Tran H, Bassett ML. Unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation are equally reliable in detection of HFE hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2093-9.
86. McCullen MA, Crawford DH, Dimeski G, Tate J, Hickman PE. Why there is discordance in reported decision thresholds for transferrin saturation when screening for hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2000;32(6):1410-1.
87. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SJ, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998;114(3):543-9.
88. de Swart L, Hendriks JC, van der Vorm LN, Cabantchik ZI, Evans PJ, Hod EA, et al. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. *Haematologica*. 2016;101(1):38-45.
89. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:1-9.
90. Maas RP, Voets PJ, de Swart L, Swinkels DW. [Non-transferrin-bound iron: a promising biomarker in iron overload disorders]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(49):A6258.
91. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, et al. SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. *Cell Metab*. 2015;22(1):138-50.
92. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med*. 1986;145(5):657-63.
93. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol*. 2018;107(1):31-43.

94. Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. Revaluating serum ferritin as a marker of body iron stores in the traceability era. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(11):1911-6.
95. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2448-55.
96. Halliday JW, Powell LW. Ferritin metabolism and the liver. *Semin Liver Dis*. 1984;4(3):207-16.
97. Jehn M, Clark JM, Gullar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2422-8.
98. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1155-63.
99. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95-7.
100. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(8):1513-8.
101. Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK, Cullen DJ, Summerville L, Powell LW. Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem*. 2001;47(2):202-8.
102. Swinkels DW, Marx JJ. [Diagnosis and treatment of primary hemochromatosis]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(27):1404-8.
103. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol*. 2015;7(2):177-88.
104. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1185-94.
105. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, Dunnigan K, O'Leary MT, Braggins C, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):954-61.
106. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22.
107. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*. 1996;245(2):139-200.
108. Capellini D, Lo S, Swinkels DW. Hemoglobin, iron and bilirubin. In: Rifai, Horvath, Wittwer, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Ed.6: Elsevier; 2018.
109. Dadone MM, Kushner JP, Edwards CQ, Bishop DT, Skolnick MH. Hereditary hemochromatosis. Analysis of laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. *Am J Clin Pathol*. 1982;78(2):196-207.
110. Valberg LS, Lloyd DA, Ghent CN, Flanagan PR, Sinclair NR, Stiller CR, et al. Clinical and biochemical expression of the genetic abnormality in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1980;79(5 Pt 1):884-92.
111. Beutler E. Genetic irony beyond haemochromatosis: clinical effects of HLA-H mutations. *Lancet*. 1997;349(9048):296-7.
112. Edwards CQ, Griffen LM, Ajioka RS, Kushner JP. Screening for hemochromatosis: phenotype versus genotype. *Semin Hematol*. 1998;35(1):72-6.
113. Aguilar Martinez P, Biron C, Blanc F, Masmajeun C, Jeanjean P, Michel H, et al. Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? *Blood Cells Mol Dis*. 1997;23(2):269-76.
114. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479-95.
115. Piubelli C, Castagna A, Marchi G, Rizzi M, Busti F, Badar S, et al. Identification of new BMP6 pro-peptide mutations in patients with iron overload. *Am J Hematol*. 2017;92(6):562-8.
116. Arya N, Chakrabarti S, Hegele RA, Adams PC. HFE S65C variant is not associated with increased transferrin saturation in voluntary blood donors. *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):354-7.
117. Beutler E, Felitti VJ, Ho NJ, Gelbart T. Commentary on HFE S65C variant is not associated with increased transferrin saturation in voluntary blood donors by Naveen Arya, Subrata Chakrabarti, Robert A. Hegele, Paul C. Adams. *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):358-60.
118. Acton RT, Barton JC. HFE genotype frequencies in consecutive reference laboratory specimens: comparisons among referral sources and association with initial diagnosis. *Genet Test*. 2001;5(4):299-306.
119. Adams PC. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):134-9.
120. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Picot MC, Thelcide C, Pageaux GP, Blanc F, et al. Variable phenotypic presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut*. 2001;48(6):836-42.
121. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221-30.
122. Badar S, Busti F, Ferrarini A, Xumerle L, Bozzini P, Capelli P, et al. Identification of novel mutations in hemochromatosis genes by targeted next generation sequencing in Italian patients with unexplained iron overload. *Am J Hematol*. 2016;91(4):420-5.
123. Barton JC, Wiener HW, Acton RT, Go RC. HLA haplotype A 03-B 07 in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34(1):38-47.

124. Branco CC, Gomes CT, De Fez L, Bulhoes S, Brilhante MJ, Pereirinha T, et al. Carriers of the Complex Allele HFE c.[187C>G;340+4T>C] Have Increased Risk of Iron Overload in Sao Miguel Island Population (Azores, Portugal). *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140228.
125. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):803-7.
126. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, et al. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009;50(1):94-101.
127. Hellerbrand C, Bosserhoff AK, Seegers S, Lingner G, Wrede C, Lock G, et al. Mutation analysis of the HFE gene in German hemochromatosis patients and controls using automated SSCP-based capillary electrophoresis and a new PCR-ELISA technique. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(11):1211-6.
128. Holmstrom P, Marmur J, Eggertsen G, Gafvels M, Stal P. Mild iron overload in patients carrying the HFE S65C gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls. *Gut*. 2002;51(5):723-30.
129. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol*. 2001;114(2):474-84.
130. Lim EM, Rossi E, De Boer WB, Reed WD, Jeffrey GP. Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver Int*. 2004;24(6):631-6.
131. Mainous AG, 3rd, Wright RU, Hulihan MM, Twal WO, McLaren CE, Diaz VA, et al. Telomere length and elevated iron: the influence of phenotype and HFE genotype. *Am J Hematol*. 2013;88(6):492-6.
132. Milman N, Koefoed P, Pedersen P, Nielsen FC, Eiberg H. Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in Danish patients with clinical haemochromatosis initially diagnosed by phenotypic methods. *Eur J Haematol*. 2003;71(6):403-7.
133. Mura C, Le Gac G, Ragueneas O, Mercier AY, Le Guen A, Ferec C. Relation between HFE mutations and mild iron-overload expression. *Mol Genet Metab*. 2000;69(4):295-301.
134. Neghina AM, Anghel A. Hemochromatosis genotypes and risk of iron overload--a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2011;21(1):1-14.
135. Nieves-Santiago P, Cancel D, Canales D, Toro DH. Presence of hemochromatosis-associated mutations in Hispanic patients with iron overload. *P R Health Sci J*. 2011;30(3):135-8.
136. Olynyk JK, Gan E, Tan T. Predicting iron overload in hyperferritinemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(3):359-62.
137. Samarasekera J, Winsor W, Lush R, Duggan P, Xie Y, Borgaonkar M. Individuals homozygous for the H63D mutation have significantly elevated iron indexes. *Dig Dis Sci*. 2006;51(4):803-7.
138. Velati C, Marlianici E, Rigamonti D, Barillari G, Chiavilli F, Fugiani P, et al. Mutations of the hemochromatosis gene in Italian candidate blood donors with increased transferrin saturation. *Hematol J*. 2003;4(6):436-40.
139. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1403-10.
140. Watkins S, Thorburn D, Joshi N, Neilson M, Joyce T, Spooner R, et al. The biochemical and clinical penetrance of individuals diagnosed with genetic haemochromatosis by predictive genetic testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(5):379-83.
141. Chapman BA, Horton DM, Burt MJ, Romeril KR, Walmsley TA, Grant SJ, et al. Investigation of subjects with abnormal iron studies: role of the hepatic iron index. *N Z Med J*. 1994;107(991):504-7.
142. George PM, Conaghan C, Angus HB, Walmsley TA, Chapman BA. Comparison of histological and biochemical hepatic iron indexes in the diagnosis of genetic haemochromatosis. *J Clin Pathol*. 1996;49(2):159-63.
143. Moodie SJ, Ang L, Stenner JM, Finlayson C, Khotari A, Levin GE, et al. Testing for haemochromatosis in a liver clinic population: relationship between ethnic origin, HFE gene mutations, liver histology and serum iron markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(3):223-9.
144. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000;95(5):1565-71.
145. Brissot P, Bourel M, Herry D, Verger JP, Messner M, Beaumont C, et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology*. 1981;80(3):557-65.
146. Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2050-9.
147. Ortega L, Ladero JM, Carreras MP, Alvarez T, Taxonera C, Olivan MP, et al. A computer-assisted morphometric quantitative analysis of iron overload in liver biopsies. A comparison with histological and biochemical methods. *Pathol Res Pract*. 2005;201(10):673-7.
148. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology*. 2002;36(3):673-8.
149. George DK, Ramm GA, Walker NI, Powell LW, Crawford DH. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. *J Hepatol*. 1999;31(1):47-52.
150. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998;115(4):929-36.

151. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):627-33.
152. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.[Erratum appears in *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(5):380], [Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4;143(7):l46; PMID: 16204158]. *Ann Intern Med.* 2005;143(7):517-21.
153. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(1):328-43.
154. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet.* 2016;388(10045):706-16.
155. Alustiza Echeverria JM, Castiella A, Emparanza JI. Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights Imaging.* 2012;3(2):173-80.
156. Juchems MS, Cario H, Schmid M, Wunderlich AP. Liver iron content determined by MRI: spin-echo vs. gradient-echo. *Rofo.* 2012;184(5):427-31.
157. Castiella A, Alustiza JM, Emparanza JI, Zapata EM, Costero B, Diez MI. Liver iron concentration quantification by MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? *Eur Radiol.* 2011;21(1):137-41.
158. Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology.* 2004;230(2):479-84.
159. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanq J, Buhe T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology.* 1994;193(2):533-8.
160. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberli F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004;363(9406):357-62.
161. Brugere JF, Gobron S, Baud E, Cailloux F. Design and validation of a colorimetric test for the genetic diagnosis of hemochromatosis using alpha-phosphorothioate nucleotides. *Biochem Genet.* 2013;51(7-8):635-43.
162. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. A systematic review of the clinical validity and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. *J Med Genet.* 2008;45(8):513-8.
163. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. Diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(23):iii, ix-xi, 1-126.
164. Cherfane CE, Hollenbeck RD, Go J, Brown KE. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? *Am J Med.* 2013;126(11):1010-5.
165. Cooper K, Bryant J, Picot J, Clegg A, Roderick PR, Rosenberg WM, et al. A decision analysis model for diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at risk populations. *Qjm.* 2008;101(8):631-41.
166. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, Ye Z, Shaw C, Crosslin DR, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet.* 2015;97(4):512-20.
167. Giansin B, Zefiro D, Musso M, Rosa A, Bruzzone C, Balocco M, et al. Measurement of liver iron overload: noninvasive calibration of MRI-R2 by magnetic iron detector susceptometer. *Magn Reson Med.* 2012;67(6):1782-6.
168. Kingston J, Bowen D, Sweeney M, Lawless S, Jackson H, Worwood M. Heteroduplex analysis for the three common HFE variants: methodology, reliability and analysis of over 5000 requests for testing. *J Clin Pathol.* 2007;60(11):1244-8.
169. Kreeftenberg HG, Jr., Mooyaart EL, Huizenga JR, Sluiter WJ. Quantification of liver iron concentration with magnetic resonance imaging by combining T1-, T2-weighted spin echo sequences and a gradient echo sequence. *Neth J Med.* 2000;56(4):133-7.
170. McGrath JS, Deugnier Y, Moirand R, Jouanolle AM, Chakrabarti S, Adams PC. A nomogram to predict C282Y hemochromatosis. *J Lab Clin Med.* 2002;140(1):6-8.
171. Przygodzki RM, Goodman ZD, Rabin L, Centeno JA, Liu Y, Hubbs AE, et al. Hemochromatosis (HFE) gene sequence analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded liver biopsy specimens. *Mol Diagn.* 2001;6(4):227-32.
172. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):55-63.e5.
173. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-61.
174. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1587-97.
175. Runge JH, Akkerman EM, Troelstra MA, Nederveen AJ, Beuers U, Stoker J. Comparison of clinical MRI liver iron content measurements using signal intensity ratios, R 2 and R 2. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(11):2123-31.
176. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol.* 2012;11(3):294-300.
177. Tiniakos G, Williams R. Cirrhotic process, liver cell carcinoma and extrahepatic malignant tumors in idiopathic haemochromatosis. Study of 71 patients treated with venesection therapy. *Appl Pathol.* 1988;6(2):128-38.

178. Milman N, Pedersen P, a Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol.* 2001;80(12):737-44.
179. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1107-19.
180. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985;313(20):1256-62.
181. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis.[Erratum appears in *Ann Intern Med.* 2003 Aug 5;139(3):235], [Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2003 Apr 15;138(8):11; PMID: 12693917]. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):627-33.
182. Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 mug/L at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):412-6.
183. Bardou-Jacquet E, Laine F, Guggenbuhl P, Morcet J, Jezequel C, Guyader D, et al. Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017.
184. Barton JC. Should we treat individuals homozygous for HFE p.Cys282Tyr with ferritin 300-1000 mug/L? *Lancet Haematol.* 2017;4(12):e569-e70.
185. Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, Dixon J, Nicoll AJ, Wolthuizen M, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(12):e607-e14.
186. Bolan CD, Conry-Cantilena C, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis. *Transfusion.* 2001;41(6):819-27.
187. Ong SY, Dolling L, Dixon JL, Nicoll AJ, Gurrin LC, Wolthuizen M, et al. Should HFE p.C282Y homozygotes with moderately elevated serum ferritin be treated? A randomised controlled trial comparing iron reduction with sham treatment (Mi-iron). *BMJ Open.* 2015;5(8):e008938.
188. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Laine F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015;62(3):682-9.
189. Zoller H, Finkenstedt A. Should C282Y homozygotes with mild iron overload be treated? *J Hepatol.* 2015;62(3):510-1.
190. Delatycki MB, Gurrin LC, Ong SY, Ramm GA, Anderson GJ, Olynyk JK, et al. Reduced mortality due to phlebotomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. *J Hepatol.* 2015;63(1):282-3.
191. van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM, Jacobs EM, van Tits LJ, Janssen MC, et al. Serum hepcidin levels are innately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels. *Br J Haematol.* 2008;142(6):979-85.
192. Girelli D, Trombini P, Busti F, Campostrini N, Sandri M, Pelucchi S, et al. A time course of hepcidin response to iron challenge in patients with HFE and TFR2 hemochromatosis. *Haematologica.* 2011;96(4):500-6.
193. Adams PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis? *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):567-9.
194. Casanova-Esteban P, Guiral N, Andres E, Gonzalvo C, Mateo-Gallego R, Giraldo P, et al. Effect of phlebotomy on lipid metabolism in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism.* 2011;60(6):830-4.
195. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(14):e3150.
196. Verhaegh PL, Moris W, Koek GH, van Deursen CT. The modified iron avidity index: a promising phenotypic predictor in HFE-related haemochromatosis. *Liver Int.* 2016;36(10):1535-9.
197. Le Lan C, Loreal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Laine F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood.* 2005;105(11):4527-31.
198. Danjou F, Cabantchik ZI, Origa R, Moi P, Marcias M, Barella S, et al. A decisional algorithm to start iron chelation in patients with beta thalassemia. *Haematologica.* 2014;99(3):e38-40.
199. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007;56(9):1291-5.
200. Poullin P, Lefevre PA. [Effectiveness of therapeutic erythrocytapheresis to achieve iron depletion in hereditary type 1 hemochromatosis: report of 30 cases]. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(5-6):553-8.
201. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion.* 2012;52(3):470-7.
202. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olausson RW, et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1:s84-9.
203. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):147-52.
204. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011647.

205. Rombout-Sestriekova E, De Jonge N, Martinakova K, Klopping C, van Galen KP, Vink A, et al. End-stage cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):541-3.
206. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):468-79.
207. Doorn GMv, Gosselink IMG. Voedingsadvies bij HFE-hemochromatose. Wageningen: Wetenschapswinkel, Wageningen UR; 2011.
208. Olsson KS, Vaisanen M, Konar J, Bruce A. The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51(11):782-6.
209. Cade JE, Moreton JA, O'Hara B, Greenwood DC, Moor J, Burley VJ, et al. Diet and genetic factors associated with iron status in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(4):813-20.
210. Milward EA, Baines SK, Knuiman MW, Bartholomew HC, Divitini ML, Ravine DG, et al. Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):543-9.
211. Hutchinson C, Conway RE, Bomford A, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Post-prandial iron absorption in humans: comparison between HFE genotypes and iron deficiency anaemia. *Clin Nutr.* 2008;27(2):258-63.
212. Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: prevalence and clinical consequences among homozygous siblings. *Hepatology.* 1996;23(4):724-7.
213. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1991;101(2):368-72.
214. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985;313(20):1256-62.
215. Scotet V, Merour MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Raguenes O, et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol.* 2003;158(2):129-34.
216. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2017;153(3):678-80 e2.
217. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735.
218. Walters GO, Jacobs A, Worwood M, Trevett D, Thomson W. Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration. *Gut.* 1975;16(3):188-92.
219. Mainous AG, 3rd, Wells B, Carek PJ, Gill JM, Geesey ME. The mortality risk of elevated serum transferrin saturation and consumption of dietary iron. *Ann Fam Med.* 2004;2(2):139-44.
220. Bezwoda WR, Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Derman D, et al. Patterns of food iron absorption in iron-deficient white and indian subjects and in venesected haemochromatotic patients. *Br J Haematol.* 1976;33(3):425-36.
221. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood.* 1989;74(6):2187-93.
222. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):147-52.
223. De Buck E, Pauwels NS, Diltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(5):1126-34.
224. Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S, Mascarenhas J, Schiano TD. Reassessing the Safety Concerns of Utilizing Blood Donations from Patients with Hemochromatosis. *Hepatology.* 2017.
225. Aleman S, Endalib S, Stal P, Loof L, Lindgren S, Sandberg-Gertzen H, et al. Health check-ups and family screening allow detection of hereditary hemochromatosis with less advanced liver fibrosis and survival comparable with the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1118-26.
226. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1529-35.
227. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):261-9.
228. Gleeson F, Ryan E, Barrett S, Crowe J. Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(9):859-63.
229. Jacobs EM, Hendriks JC, Marx JJ, van Deursen CT, Kreeftenberg HG, de Vries RA, et al. Morbidity and mortality in first-degree relatives of C282Y homozygous probands with clinically detected haemochromatosis compared with the general population: the HEMochromatosis FAmily Study (HEFAS). *Neth J Med.* 2007;65(11):425-33.
230. Jacobs EM, Hendriks JC, van Deursen CT, Kreeftenberg HG, de Vries RA, Marx JJ, et al. Severity of iron overload of proband determines serum ferritin levels in families with HFE-related hemochromatosis: the HEMochromatosis FAmily Study. *J Hepatol.* 2009;50(1):174-83.
231. Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:18.

232. McCune CA, Ravine D, Carter K, Jackson HA, Hutton D, Hedderich J, et al. Iron loading and morbidity among relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. *Gut*. 2006;55(4):554-62.
233. Nelson RL, Persky V, Davis F, Becker E. Risk of disease in siblings of patients with hereditary hemochromatosis. *Digestion*. 2001;64(2):120-4.
234. Rasmussen ML, Folsom AR, Catellier DJ, Tsai MY, Garg U, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease and the hemochromatosis gene (HFE) C282Y mutation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 2001;154(3):739-46.
235. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):294-301.
236. Adams LA, Angulo P, Abraham SC, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int*. 2006;26(3):298-304.
237. Asberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):719-24.
238. Camacho A, Funck-Brentano T, Simao M, Cancela L, Ottaviani S, Cohen-Solal M, et al. Effect of C282Y genotype on self-reported musculoskeletal complications in hereditary hemochromatosis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122817.
239. Cruz E, Melo G, Lacerda R, Almeida S, Porto G. The CD8+ T-lymphocyte profile as a modifier of iron overload in HFE hemochromatosis: an update of clinical and immunological data from 70 C282Y homozygous subjects. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37(1):33-9.
240. Donnelly SC, Joshi NG, Thorburn D, Cooke A, Reid G, Neilson M, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis and iron overload in patients attending rheumatology and joint replacement clinics. *Scott Med J*. 2010;55(1):14-6.
241. Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Sillesen H, Boysen G, Nordestgaard BG. Hereditary hemochromatosis genotypes and risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(13):1025-31.
242. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, Braga M, D'Alba R, Ronchi G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1994;20(6):1426-31.
243. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2002;122(2):281-9.
244. Manet G, Bardou-Jacquet E, Perrin M, Morcet J, Sinteiff JP, Laine F, et al. The iron reabsorption index: a new phenotypic and pathophysiological descriptor in HFE hemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(11):1321-9.
245. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1187-91.
246. Paris I, Hermans M, Buysschaert M. [Endocrine complications of genetic hemochromatosis]. *Acta Clin Belg*. 1999;54(6):334-45.
247. Rong Y, Bao W, Rong S, Fang M, Wang D, Yao P, et al. Hemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):461-72.
248. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J, Ross L, Ryan D, Phatak PD. Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):121-5.
249. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Nguyen TT, Botello G, et al. Significance of left atrial contractile function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol*. 2006;98(7):954-9.
250. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Smith KP, Sachdev V, et al. Left ventricular systolic function during stress echocardiography exercise in subjects with asymptomatic hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):694-8.
251. Shizukuda Y, Tripodi DJ, Zalos G, Bolan CD, Yau YY, Leitman SF, et al. Incidence of cardiac arrhythmias in asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects with C282Y homozygosity. *Am J Cardiol*. 2012;109(6):856-60.
252. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R, Gallati S, Osterreicher C, et al. Evaluation of genome-wide loci of iron metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(14):3883-90.
253. Valenti L, Maggioni P, Piperno A, Rametta R, Pelucchi S, Mariani R, et al. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2813-20.
254. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, Subramaniam VN, Ramm GA. Transforming growth factor-beta and toll-like receptor-4 polymorphisms are not associated with fibrosis in haemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9366-76.
255. Beaton MD, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(4):257-60.
256. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):56-68.
257. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, Stuart KA, Gane E, Angus PW, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology*. 2004;39(6):1655-62.
258. Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Int J Cardiol*. 2017;244:226-8.

259. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology*. 2010;52(3):925-33.
260. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology*. 2007;46(4):1071-80.
261. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic.[Erratum appears in *Ann Intern Med* 2001 Apr 17;134(8):715]. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):329-37.
262. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):286-94.
263. Carroll GJ, Breidahl WH, Olynyk JK. Characteristics of the arthropathy described in hereditary hemochromatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):9-14.
264. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):803-7.
265. Crooks CJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR. The epidemiology of haemochromatosis: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):183-92.
266. Richardson A, Prideaux A, Kiely P. Haemochromatosis: unexplained metacarpophalangeal or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests: findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):69-74.
267. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int*. 2015;35(6):1731-8.
268. Paparo F, Cevasco L, Zefiro D, Biscaldi E, Bacigalupo L, Balocco M, et al. Diagnostic value of real-time elastography in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload. *Eur J Radiol*. 2013;82(12):e755-61.
269. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(2):180-7.